

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

***ЛИТВАК ОЛЕНА ОЛЕГІВНА***

УДК618.177-06:618.14-006.363.03-07-08

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

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 відповідні джерела



О. О. Литвак

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

Київ – 2021

## АНОТАЦІЯ

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

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

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування безплідних пацієнток, на підставі з'ясування нових аспектів патогенезу розвитку інфертильності на тлі лейоміоми матки, шляхом розробки та удосконалення діагностично – лікувальної тактики та реабілітаційно-профілактичних заходів. За для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: з'ясувати провідні чинники ризику виникнення та розвитку безпліддя у жінок із лейоміомою матки; визначити основні фактори порушень репродуктивної функції та їх структуру у жінок із лейоміомою матки; дослідити характер, частоту та структуру дисгормональних порушень у безплідних жінок із лейоміомою матки; провести оцінку впливу розташуванню, розмірів та типу лейоматозних вузлів на фертильність пацієнток із лейоміомою матки; визначити терміни та показання до оперативного втручання у безплідних жінок із лейоміомою матки; на підставі визначених змін удосконалити та розробити методику лапароскопічної міомектомії та передопераційної консервативної терапії у жінок з порушенням фертильної функції та провести аналіз їх клінічної ефективності; оцінити особливості чинників запальної відповіді імунної системи у безплідних жінок із лейоміомою матки до та після оперативного втручання; встановити основні чинники та причини невдалих спроб лікування методами екстракорпорального запліднення у безплідних пацієнток із лейоміомою матки; на підставі визначених змін удосконалити та оптимізувати етапи екстракорпорального запліднення у жінок з порушенням фертильної функції на тлі лейоміоми матки та провести оцінки їх клінічної ефективності. Об'єкт дослідження: порушення репродуктивної функції. Предмет дослідження: функціональний стан репродуктивної системи у жінок із лейоміомою матки. Методи дослідження: клінічні,

ендокринологічні, інструментальні, лабораторні, біохімічні, імунологічні морфологічні та статистичні. Встановлено нові ланки патогенезу безпліддя в жінок із лейоміомою матки, які полягають у негативному впливі на гормональний статус та функціональний стан ендометрія в залежності від супутньої соматичної та генітальної патології. Результати ретроспективного етапу дослідження свідчать, про наявність обтяженого преморбідного фону у безплідних пацієнок з ЛМ генетичними факторами, а саме широкою поширеністю екстрагенітальної та гінекологічної патології серед близьких родичів безплідних пацієнок з лейоміомою матки (ЛМ) в порівнянні з анамнезом фертильних пацієнок з ЛМ та групи контролю, зокрема порушення репродуктивної функції -70,0%, 60,0% та 15,0%, пов'язаною з захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) у 80%, 50% і 25% , цукровим діабетом у 15,9%, 9,9% та 5,1%, захворюваннями серцево-судинної системи 70%, 50% і 25% та системними колагенозами 50%, 25%, 5,0% відповідно до груп; вищевказане призводить до формування аутоімунних вражень рецепторного апарату ендокринної та імунної систем, у вигляді дефектів молекул апоптозу (Fas та Fas L) в клітинах тімусу, і аналогічних дефектів на периферії (Fas – Fas L, CD152) на Т клітинах, що в цілому сприяє розвитку як безпліддя, так і ЛМ у даного контингенту хворих. Аналізуючи соматичний анамнез груп дослідницького контингенту, відмічається, що основними факторами порушень репродуктивної функції у жінок із лейоміомою матки є: дизметаболічні розлади (71,5%); пізній репродуктивний вік (40,2%); супутня гінекологічна захворюваність: хронічні запальні процеси (36,7%); гіперпластичні процеси ендометрія (29,9%); порушення менструальної функції (28,5%); кісти яєчників (12,2%); ендометріоз різної локалізації (12,0%); а також їх поєднання – 24,4% відповідно. Високий рівень ( $1,6 \pm 0,8$  на одну пацієнтку) перенесених оперативних втручань, в середньому на яєчниках (27,0%), що знижує оваріальний запас в цілому, незалежно від віку. Сумарна частота, яка включає показники обох репродуктивних періодів незалежно від віку, на тлі дисгормональних порушень складала 51,3%, в залежності від віку -34,0%. Висока питомна вага хронічних запальних процесів з мікс-інфекцією (вірусно-

бактеріальної флори), яка розвивається завдяки чи ПСШ, чи за рахунок довготривалого застосування ВМС, чи високої частоти оперативних втручань, патогенно впливає на ланки гормонального гомеостазу шляхом молекулярної мімікрії рецепторного апарату міометрію та ендометрію, що можливо і патогенетичним повшовхом до розвитку як ЛМ, та і в подальшому безпліддя у досліджуваного контингенту хворих. Показано, що частота дизгормональних порушень у жінок із лейоміомою матки та безпліддям складає 63,0%, в першу чергу, за рахунок супутньої патології щитоподібної залози (аутоімунний тироїдит), яка супроводжується у майже в 90,0% пацієток синдромом гіпотиреозу. Рівень гіперпролактинемії складає 39,4%; змін співвідношення лютеїнізуючий гормон / фолікулостимулюючий гормон – 47,7%; гіпогестагенемії – 41,5%; гіпоестрогенії – 30,4% і гіперандрогенії – 39,4% відповідно. Представлено, що при оцінці чинників запальної відповіді імунної системи організму через 1 місяць після оперативного лікування у пацієток за загальноприйнятою методикою було виявлено зниження середніх показників вмісту інтерлейкіну-10 при одночасному підвищенні рівня прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- $\alpha$ . Вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини- $\alpha$ ) у сироватці крові жінок, яким проводили гормональну корекцію за удосконаленою нами методикою, вірогідно не відрізнялись від показників здорових жінок. Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс) між фактором некрозу пухлини- $\alpha$  / інтерлейкіном також був вірогідно вищим у жінок без гормональної корекції ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що ефективність відновлення репродуктивної функції у жінок після оперативного лікування лейоміоми матки залежить від якості передопераційної підготовки, післяопераційної реабілітації, відновлення менструальної функції та своєчасного використання допоміжних репродуктивних технологій. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у жінок із лейоміомою матки з метою відновлення репродуктивної функції. Встановлено порівняльні аспекти провідних клініко-діагностичних та лікувальних відмінностей в жінок

із лейоміомою матки та безпліддям. Показано, що застосування у безплідних пацієнток з лейоміомою матки удосконаленого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності хворих (через 6 годин після операції), зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови щодо відновлювання репродуктивної функції шляхом збереженням відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та відсутність умов розвитку хронічного ендометриту. З'ясовано, що провідними чинниками невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у безплідних пацієнток з лейоміомою матки можна вважати наступні: відсутність відгуку яєчників на стимуляцію або недостатній ріст фолікулів або їх десинхронізація за ступенем зрілості, незалежно до дози препаратів (гонадотропінів); відсутність достатньої кількості (концентрації) ооцитів або їх функціональна неповноцінність під час трансвагінальної пункції; утворення неповноцінних бластоцист; порушення імплантації заплідненої яйце-клітини. Удосконалено і впроваджено алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, направлених на підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції на основі модифікованої методики оперативного лікування, персоніфікованої тактики предопераційної підготовки та після-операційної реабілітації, а також удосконаленого ембріотренсферу у програмах допоміжних репродуктивних технологій. Отримані дані є результатом самостійної роботи дисертанта. Автором самостійно проаналізовано наукову літературу та патентну інформацію з проблеми відновлення репродуктивної функції у жінок із лейоміомою матки. Розроблено спеціальні програми спостережень, до яких відноситься карта з детальним визначенням основних клінічних особливостей перебігу безпліддя, оперативного лікування,

використання допоміжних репродуктивних технологій. Дослідження були проведені у 5 етапів – всього було обстежено та проліковано 1150 хворих із ЛМ, з яких 662 – із порушенням репродуктивної функції та ЛМ. Особисто дисертантом проведено статистичний аналіз результатів дослідження, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику та відображено в опублікованих 43 роботах, з яких одноосібно – 32, у вітчизняних фахових виданнях рекомендованих МОН України до SCOPUS – 2, в іноземному фаховому виданні рекомендованих SCOPUS -1, тез науково-практичних семінарів та конференцій - 10. Результати проведених досліджень свідчать, що основними чинниками, які ускладнюють плин безпліддя у жінок із лейоміомою матки були наступними: соматична захворюваність (71,5%), в тому числі ендокринна патологія (44,5%); пізній репродуктивний вік (40,2%); супутня гінекологічна патологія у вигляді хронічних запальних процесів (36,7%); гіперпластичних процесів ендометрія (29,9%); порушень менструальної функції (28,5%); кіст яєчників (12,2%); ендометріозу різної локалізації (12,0%); а також їх поєднання – 24,4% відповідно; високий рівень ( $1,6 \pm 0,8$  на 1 пацієнтку) перенесених оперативних втручань, особливо на яєчниках (27,0%) і вишкрібав стінок порожнини матки і цервікального каналу (17,3%). Доведено, що частота дисгормональних порушень у жінок із лейоміомою матки та безпліддям складає 63,0%, в першу чергу, за рахунок супутньої патології щитоподібної залози (аутоімунний тироїдит), а рівень гіперпролактинемії складає 39,4%; зміна співвідношення ЛГ/ФСГ – 47,7%; гіпогестагенемії – 41,5%; гіпоестрогенії – 30,4% і гіперандрогенії – 39,4% відповідно. Сумарно, як в активному, так і в пізньому репродуктивному віці, частота зниження рівня антимюллерівого гормону складала 51,3%. За підсумком передопераційного клініко-лабораторно-інструментального обстеження у жінок із безпліддям для проведення міомектомії частіше за все (79,0%) мали місце декілька показань. При їх аналізі перше місце займало безпліддя – 40,3%; друге – звичайне невиношування – 23,6%; а також – дисменореї – 16,5%, біль різної інтенсивності – 10,3%, міжменструальні кровотечі -13,6%, дизуричні порушення –

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

Використання у безплідних жінок із лейоміомою матки безперервного інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, сприяє збереженню мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин у міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірного розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, що в свою чергу сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу у ділянці альтерації, а також фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу. Застосування у безплідних пацієнток з лейоміомою матки удосконаленого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності, зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови по відновлюванню репродуктивної функцію шляхом збереженням відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і запобігає успішній імплантації ембріонів. При вивченні чинників запальної відповіді імунної системи організму через 1 міс. після оперативного лікування у пацієнток, курованих за загальноприйнятою методикою, було виявлено зниження середніх

показників вмісту інтерлейкіну-10 при одночасному підвищенні рівня прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини. Вміст прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлини) у сироватці крові жінок, яким проводили гормональну корекцію за удосконаленою нами методикою, вірогідно не відрізнялись від показників здорових жінок. Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс) між фактором некрозу пухлини/інтерлейкіном також був вірогідно вищим у жінок без гормональної корекції ( $p < 0,05$ ). У пацієток з безпліддям на тлі лейоміоми матки в 28,4% випадків спостерігаються запальні зміни ендометрія по типу хронічного ендометриту, що супроводжується зниженням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у фазі секреції; у 51,1% має місце синхронне відставання розвитку ендометрія, в основному за рахунок десинхронізації експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в залозистому компоненті; у 48,9% – асинхронне відставання розвитку ендометрія в фазі секреції пов'язане зі зниженням експресії прогестеронових рецепторів як в стромальному, так і в залозистому компоненті. Для гіперпластичних процесів ендометрія з супутніми ознаками хронічного запалення також характерні знижені рівні експресії рецепторів стероїдних гормонів. Основними причинами невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій є патологічний різнонаправлений вплив супутніх патологічних факторів розвитку безпліддя у пацієток з лейоміомою матки (аутоімунний конфлікт на тлі ендокринних порушень чи ендометріоїдного ураження матки та яєчників; інфекційні агенти, які впливають на ендометрій під час оперативних втручань в порожнині матки), що патологічно змінює гемомікроциркуляторне русло, як яєчників та і ендометрію, тим самим змінює рецептивність гормонопродукуючих клітин, що безпосередньо супроводжується відсутністю відгуку яєчників на стимуляцію або недостатнім ростом фолікулів, або їх десинхронізацією за ступеню зрілості, незалежно до дози препаратів (гонадотропінів); відсутністю достатньої кількості (концентрації) ооцитів або їх функціональною неповноцінністю під час трансвагінальної пункції та утворенню неповноцінних бластоцист; порушенням імплантації заплідненої яйцеклітин в програмі допо-



міжних репродуктивних технологій. Ефективність удосконаленої нами методики допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та лейоміомою матки залежить від віку жінок і складає у активному репродуктивному віці – 46,7%, у а пізньому – 33,3% відповідно при одночасній нормалізації гемодинамічні показники перфузії (VFI) / васкуляризації (VI) та інтенсивності кровотоку (FI) ( $p < 0,05$ ) лейоміоми матки на межі біометрій / ендометрій, а також параметрів системного гемостазу.

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

### ANNOTATION

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

Thesis for degree of doctor of medical sciences in the specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

Dissertation work is devoted to the decline of frequency of violations of reproductive function for women with the leiomyoma of uterus on the basis of study of new aspects of pathogeny of woman intertality, and also improvement and introduction of algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation measures. For the decision of the put purpose the followings tasks were put: to set the leading factors of risk of intertality for women with the leiomyoma of uterus; to rotin reasons, duration and structure of violations of reproductive function for women with the leiomyoma of uterus; to find out frequency and structure of dyshormonal violations for women with the leiomyoma of uterus and intertality; to learn a testimony to operative treatment of women with the leiomyoma of uterus and violation of reproductive function; to present a structure and features of location of leyomyomatous knots for women with intertality; to perfect and rotin efficiency surgical treatment of leiomyoma of uterus for women with violation of reproductive function; to estimate the features of factors of inflammatory answer of the immune system for women with intertality and leiomyoma

of uterus to and after operative treatment; to set leading factors and reasons of unsuccessful attempts of auxiliary reproductive technologies for sterile patients with the leiomyoma of uterus; to perfect and estimate efficiency of method of auxiliary reproductive technologies for women with infertility and leiomyoma of uterus on the basis of application of personalized tactic and modified embryo transfer. Research object: violation of reproductive function. Article of research: women have the functional state of the reproductive system with the leiomyoma of uterus. Research methods: clinical, instrumental, endocrinology, biochemical, immunological, functional, morphological and statistical. The new links of pathogeny of infertility are set for women with a leiomyoma uterus which consist in negative influence on hormonal status and functional state of endometrium depending on concomitant somatic and genital pathology. It is noted that frequency of dys hormonal violations for women with the leiomyoma of uterus and infertility is 63,0%, above all things, due to concomitant pathology of thyroid gland (autoimmune thyroiditis). A level of hyperprolactinemia is 39,4%; changes of correlation luteinizing hormone / follicle-stimulating hormone – 47,7%; of hypogestagenaemia – 41,5%; of hypoestrogenaemia – 30,4% and of hyperandrogenaemia – 39,4% accordingly. Total frequency of decline of level of anti-Müllerian hormone takes place in 51,3% cases. It is presented, that at the estimation of factors of inflammatory answer of the immune system of organism in 1 month after operative treatment for patients after the generally accepted method was found out the decline of middle indexes of content of interleukin-10 at the simultaneous increase of level of proinflammatory cytokines: interleukin-6 and factor of necrosis of tumours- $\alpha$ . Content of proinflammatory cytokines (interleukin -6 and factor of necrosis of tumours- $\alpha$ ) in the whey of blood of women which a hormonal correction was conducted after the method improved by us, for certain did not differ from the indexes of healthy women. Coefficient of correlation (proinflammatory index) by the factor of necrosis of tumours- $\alpha$  / interleukin also was for certain more high for women without a hormonal correction ( $p < 0,05$ ). It is set that efficiency of proceeding in reproductive function for women after operative treatment of leiomyoma of uterus depends on quality of preoperative preparation, postoperative rehabilitation, proceeding in menstrual function and timely

use of auxiliary reproductive technologies. The got results allowed scientifically to ground the necessity of improvement of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures for women with the leiomyoma of uterus with the purpose of proceeding in reproductive function. The comparative aspects of leading clinical – diagnostic and medical differences are set for women with the leiomyoma of uterus and infertility. It is rotined that application for sterile patients with the leiomyoma of uterus of the improved combined method of hysteroscopy with laparoscopic assistance and with imposition of continuous intracorporal endoscopic guy-sutures on the wall of uterus under laparoscopic control instrumental in the decline of intraoperative blood loss, diminishing of volume of infusion therapy, early renewal of motive activity of patients (in 6 hours after an operation), diminishing of duration of stay of patients in permanent establishment after operative treatment, keeps quality of life to the patients and allows maximally to create favourable terms in relation to proceeding in reproductive function by a way to the maintainances of relative amount of functionings vessels in endometrium which accelerates elimination of blood clots from microcirculatory river-bed in the area of alteration and absence of terms of development of chronic endometritis. It is found out, that for sterile patients with the leiomyoma of uterus it is possible the leading factors of unsuccessful attempts of auxiliary reproductive technologies to count the followings: absence of review of ovaries on stimulation or insufficient growth of follicles or their desynchronization after the degree of maturity, independently to the dose of preparations (gonadotropins); absence of enough body (concentrations) of oocytes or them functional inferiority during transvaginal puncture; formation of inferior blastocysts; violation of implantation of the impregnated ovule. The algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic measures, directed on the increase of efficiency of proceeding in reproductive function on the basis of the modified method of operative treatment, personified tactic of preoperative preparation and postoperative rehabilitation is improved and inculcated, and also improved embriotransfer in the programs of auxiliary reproductive technologies. Findings are an independent job of candidate for a degree performance. An author is independently analyse scientific literature and patent

information on issue of proceeding in reproductive function for women with the leiomyoma of uterus. The special programs of supervisions, to which a map behaves with the detailed determination of basic clinical features of motion of infertility, operative treatment, use of auxiliary reproductive technologies, are developed. Researches were conducted in 5 stages – all was inspected and treated 1150 patients with the leiomyoma of uterus, from what 662 – with violation of reproductive function and leiomyoma of uterus. Laboratory researches were included by instrumental, functional, laboratory, morphological and statistical methods. Personally a candidate for a degree is conduct the statistical analysis of research results, all sections of dissertation are written, conclusions and practical recommendations are formulated, well-to-do their introduction in medical practice and it is represented in published 36 works: 27 articles and 9 theses of scientific and practical seminars and conferences.

The results of the conducted researches testify that by the leading factors of risk of infertility for women with the leiomyoma of uterus were followings: somatic morbidity (71,5%), in a that number endocrine pathology (21,4%); late reproductive age (40,2%); concomitant gynaecological morbidity: chronic inflammatory processes (36,7%); hyperplastic processes of endometrium (29,9%); violation of menstrual function (28,5%); cysts of ovaries (12,2%); endometriosis of different localization (12,0%); and also their combination – 24,4% accordingly; high level ( $1,6 \pm 0,8$  on a 1 patient) the carried operative interferences, especially on ovaries (27,0%) and scraping off of walls of cavity of uterus and cervical canal (17,3%); duration of infertility for women with the leiomyoma of uterus is  $6,6 \pm 0,7$  year, and duration of disease of uterus of  $7,6 \pm 0,7$  year a leiomyoma.

Among different reasons of infertility for women with the leiomyoma of uterus a leading place is occupied by an endocrine factor (44,5%); rarer meet pipe peritoneal (21,7%); external genital endometriosis (20,1%) and uterine factor (13,7%). Frequency of primary infertility is 40,2%, and second – 59,8% accordingly. Among the consequences of the carried pregnancies more frequent there were the wilful breaking in the different terms of gestation (36,9%); births (30,0%); artificial abortions (30,0%) and extra-uterine pregnancy (3,1%).

After the result of preoperative clinical-laboratory-instrumental inspection for women with infertility for the leadthrough of myomectomy few testimonies took place more frequent (79,0%). At their analysis the first place was occupied by infertility – 40,3%; second – ordinary unmaturing – 23,6%; and also are dysmenorrhea – 16,5%, pains of different intensity –10,3%, intermenstrual bleeding -13,6%, dysuric violation – 3%, hasty growth of tumour – 3%. Frequency of multikey leiomyoma of uterus for women with infertility is 65,0%, solitary – 35,0%. Miomatozni knots, both at multikey and at the solitary leiomyoma of uterus, more frequent all localized for back – 37,0% and front – 25,0% walls of uterus in comparing to lateral (19,4%) and by the bottom of uterus (18,6%). The most large knots (> 7,5 cm) more frequent bedded on the back wall of uterus (74,3%). Use for women with infertility and leiomyoma of uterus of continuous intracorporal laparoscopic guy-sutures on an uterus during a myomectomy, unlike dense and the unevenly strung knots of extracorporeal guy-sutures, results in the maintainance of microcirculatory river-bed with the enough body of functionings vessels in a myometrium, due to the even distributing of tension of material of guy-sutures in the area of edges of wound and to the even distributing of pressure of material of guy-sutures on fabrics, that substantially reduces a tissue hypoxia and to the ischemia myometrium, which is instrumental in the decline of risk of formation of areas of necrosis in the area of alteration, and also physiology programed resorption of material of guy-sutures. Principal reasons of unsuccessful attempts of auxiliary reproductive technologies is the pathological multidirectional influence of pathological co-factors of development of infertility for patients with the leiomyoma of uterus (autoimmune conflict is on background endocrine violations or endometrioidal defeat of uterus and ovaries; pathogens which influence on endometrium during operative interferences with to the cavity of uterus) which changes a hemomicrocirculatory river-bed pathologically, as ovaries and endometrium, the same changes receptivity of hormone-producing cages, that directly reduces efficiency of adequate review on medicinal stimulation in the program of auxiliary reproductive technologies. Efficiency of the method of auxiliary reproductive technologies improved by us for women with infertility and leiomyoma of uterus depends on age of women and makes in active

reproductive age – 46,7%, in and late – 33,3% accordingly at simultaneous normalization haemodynamic indexes of perfusion (VFI) / vascularizations (VI) and intensities of blood stream (FI) ( $p < 0,05$ ) of leiomyoma of uterus are on verge of biometrics / endometrium, and also parameters system to hemostasis.

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

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16. Литвак ОО. Оптимізація методу реабілітації репродуктивної функції у жінок з тиреоїдною дисфункцією, які страждають на субмукозну міому матки та

гіперпластичні процеси ендометрію. Вісник проблем біології і медицини. 2015;3(2):148-50.

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

31. Литвак ОО. Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки. Здоров'є жінщини. 2019;1:101-5.

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

33. Литвак ОО. Лейоміома матки та тироїдна патологія: діагностика та тактика лікування. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези

матер. наук.-практ. симп. з міжнар. участю «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» (16-17.05.2013, Вінниця). 2013;22(кн. 5, ч. 1):404-5.

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

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

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

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

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

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

40. Литвак ОО. Відновлення репродуктивної функції жінок шляхом оптимізації консервативної міомектомії. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжна-

родні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (25.05.2017, Київ). 2017;28(1):226.

41. Литвак ОО. Оптимізація тактики зниження репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.10.2017, Київ). 2017;28(2):154.

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

## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОЮ МАТКИ	30
1.1 Лейоміома матки етіологія та патогенез	30
1.2 Етіологія ЛМ із позиції коморбідності	34
1.3 Порухення гомеостазу жінок із ЛМ	40
1.4 Класифікація та основні напрямки діагностики ЛМ у жінок репродуктивного віку	47
1.5 Лейоміома матки та фертильність жінок	52
1.6. Особливості лікування жінок репродуктивного віку із лейоміомою матки в умовах сьогодення	53
1.7 Значення стану ендометрія жінок із ЛМ для успішності настання вагітності	63
1.8 Лейоміома матки та безпліддя, реабілітація дітородної функції	66
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	76
2.1 Дизайн досліджень	76
2.2 Удосконалена організація хірургічного лікування та тактика клінічного супроводу пацієток з міомою матки репродуктивного віку по типу «fast tract surgery»	80
2.3 Удосконалений алгоритм проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з міомою матки	91
2.4 Методи дослідження	97
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	106

	21
3.1 Клінічна характеристика пацієнток	106
3.2 Репродуктивний анамнез пацієнток з ЛМ	126
РОЗДІЛ 4	
ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	137
4.1 Клінічна характеристика пацієнток	137
Вплив супутньої патології ЩЗ на перебіг безпліддя у жінок із ЛМ	144
4.3 Вплив віку на репродуктивну функцію жінок із ЛМ	153
4.4 Стан гормонального гомеостазу та особливості менструальної функції	159
4.5 Результати оцінки параметрів оваріального резерву	170
РОЗДІЛ 5	
УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ТА БЕЗПЛІДДЯМ	173
5.1 Клінічна характеристика обстежених жінок	173
5.2 Результати удосконаленої методики лапароскопічної міомектомії	174
5.3 Ефективність комбінованого методу удосконаленого хірургічного лікування субмукозної міоми матки	184
РОЗДІЛ 6	
ТАКТИКА ВИКОРИСТАННЯ ДРТ У ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ	206
6.1 Оцінка ефективності програм ЕКЗ у пацієнток з ЛМ	206
6.2 Тактика підготовки до циклів ЕКЗ	235
6.3 Ефективність програм ДРТ	238
РОЗДІЛ 7	
АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	251
ВИСНОВКИ	281
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	285
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	287
ДОДАТКИ	325

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

aГн-РГ – агоністи гонадотропіна рилізінг гормону

АІТ – аутоімунний тиреоїдит

АМГ – антимюллерів гормон

АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну

АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази

АФС – антифосфоліпідний синдром

ГА – гіперандрогенія

ГЕ – гіперплазія ендометрія

ДГЕА-С – дегідроепіандростерон-сульфату

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

Е2 – естрадіол

ЕКЗ – екстракорпоральне запліднення

ЕТ – ембріотрансфер (перенесення ембріонів)

ІГХ – імуногістохімічне дослідження

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – індекс резистентності

ІЛ – інтерлейкін

ІП – індекс пульсації

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ЗГЕ – зовнішній геніальний ендометріоз

ЗССС – захворювання серцево-судинної системи

ЗСВС – захворювання сечовидільної системи

К – кортизол

КДК – кольорове доплерівське картирування

КОК – комбіновані оральні контрацептиви

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

ЛМ – лейоміома матки

МА – маткові артерії

МЦ – менструальний цикл

НСТЕ – неповна синхронна секреторна трансформація епітелію  
ОР – оваріальний резерв  
17-ОП – 17-гідроксипрогестерону  
п/у – природні чи умовні  
П – прогестерон  
ПЕ – перенос ембріона  
ПРЛ – пролактин  
ПЩЗ – патологія щитоподібної залози  
РФ – репродуктивна функція  
СДВ – систоло-діастолічне відношення  
СПКЯ – синдром полікістозу яєчників  
Т – тестостерон  
ТВП – трансвагінальна пункція  
ТПФ – трубно-перитонеальний фактор  
ТТГ – тиреотропний гормон  
fT4 – вільний тироксин  
fT3 – вільний трийодтиронін  
УА – уліпристал ацетат  
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон  
ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлини  
p-ФСГ – рекомбінантний ФСГ  
ХГл – хоріогонічний гонадотропін людини  
ХЕ – хронічний ендометрит  
ЧМВ/ЕТ – частота маткової вагітності на кількість ембріотрансферів  
ЦК – цервікальний канал  
ЦМВ – цитомегаловірус  
ЩЗ – щитовидна залоза  
ER – рівень експресії рецепторів естрогену  
PR – рівень експресії рецепторів прогестерону

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Частота безплідного шлюбу за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10 до 20% [81, 171]. Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції і наявності лейоміоми матки (ЛМ) активно обговорюється у науковій літературі. З одного боку, це обумовлено високою поширеністю безпліддя в шлюбі (до 15-17%), яке, не дивлячись на сучасні досягнення в області репродукції людини, не має тенденції до зниження [18, 257]. З іншого боку, ЛМ займає одне із перших місць у структурі гінекологічної захворюваності в жінок репродуктивного віку [189, 229].

На сьогоднішній день широко обговорюється роль ЛМ, що прямо негативно впливає на якість доімплантаційного ембріона, процес імплантації, а також диференціювання і функцію трофобласту, що призводить до безпліддя, несприятливих результатів програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і ранніх репродуктивних втрат [185, 241].

Удосконалення програм ДРТ дозволило збільшити частоту настання вагітності від 30 до 80% при безплідді різного генезу [206]. Перебіг ранніх термінів індукованої вагітності (ІВ) відбувається на тлі високих нефізіологічних концентрацій стероїдних гормонів, що виробляються гіперстимульованими яєчниками і супроводжується підвищеною частотою ускладнень (синдрому гіперстимуляції яєчників, багатопліддя, ранніх репродуктивних втрат) [24, 270].

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України «Відновлення репродуктивної функції безплідних пар шляхом розробки та впровадження сучасних алгоритмів в діагностиці та лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя», № державної реєстрації



0114U002226, термін виконання 2014-2016 рр. та «Актуальні аспекти охорони репродуктивного здоров'я жінок, прегравідарної підготовки та пренатальної діагностики в сучасних умовах», », № державної реєстрації 0117U006095, термін виконання 2017-2020 рр.

**Метою** наукової роботи було підвищення ефективності лікування безплідних пацієнок, на підставі з'ясування нових аспектів патогенезу розвитку інфертильності на тлі лейоміоми матки, шляхом розробки та удосконалення діагностично – лікувальної тактики та реабілітаційно-профілактичних заходів.

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

1. З'ясувати провідні чинники ризику виникнення та розвитку безпліддя у жінок із лейоміомою матки.
2. Визначити основні фактори порушень репродуктивної функції та їх структуру у жінок із лейоміомою матки.
3. Дослідити характер, частоту та структуру дисгормональних порушень у безплідних жінок із лейоміомою матки.
4. Провести оцінку впливу розташуванню, розмірів та типу лейоматозних вузлів на фертильність пацієнок із лейоміомою матки.
5. Визначити терміни та показання до оперативного втручання у безплідних жінок із лейоміомою матки.
6. На підставі визначених змін удосконалити та розробити методику лапароскопічної міомектомії та передопераційної консервативної терапії у жінок з порушенням фертильної функції та провести аналіз їх клінічної ефективності.
7. Оцінити особливості чинників запальної відповіді імунної системи у безплідних жінок із лейоміомою матки до та після оперативного втручання.
8. Встановити основні чинники та причини невдалих спроб лікування методами екстракорпорального запліднення у безплідних пацієнок із лейоміомою матки.
9. На підставі визначених змін удосконалити та оптимізувати етапи екстракорпорального запліднення у жінок з порушенням фертильної функції на тлі лейоміоми матки та провести оцінки їх клінічної ефективності.

*Об'єкт дослідження:* порушення репродуктивної функції.

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

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

**Наукова новизна одержаних результатів.** З'ясовані нові ланки патогенезу безпліддя в жінок із ЛМ, які залежать від супутньої соматичної і генітальної патології та негативно впливають на гормональний статус і функціональний стан ендометрія, визначені основні фактори порушень репродуктивної функції. Досліджено вплив супутньої патології щитовидної залози (ЩЗ) (аутоімунний тироїдит), ендокринологічного та імунологічного статусу, оваріального резерву на дисгормональні порушення у жінок із ЛМ та безпліддям.

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

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

Встановлено, що ефективність відновлення репродуктивної функції у жінок після оперативного лікування лейоміоми матки залежить від якості передопераційної підготовки, післяопераційної реабілітації, відновлення менструальної функції та своєчасного використання допоміжних репродуктивних технологій. Отримані результати дозволили науково обґрунтувати необхідність удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок з лейоміомою матки з метою відновлення репродуктивної функції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Визначені порівняльні аспекти провідних клініко-діагностичних та лікувальних відмінностей в жінок із ЛМ та безпліддям. Встановлено, що використання у безплідних пацієнок з ЛМ удосконаленого комбінованого способу гістеро-лапароскопічної міомектомії з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки дозволяє створити максимально сприятливі умови по відновленню репродуктивної функції шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і сприяє успішній імплантації ембріонів. Доведено, що у жінок з різними формами ЛМ необхідне обов'язкове обстеження функціонального стану ЩЗ, ендокринологічного та імунологічного статусу та оваріального резерву (рівню АМГ) в передопераційний період, незалежно від репродуктивного віку. Досліджено, що для формування повноцінного рубця (рубців) на матці та сприятливого виношування подальшої вагітності, при ушиванні ложа видаленого вузла на матці слід застосовувати для кращої візуалізації методику поетапного гістеро-лапароскопічного доступу та пошарового накладання безперервних швів з інтракорпоральним зав'язуванням вузлів, з помірною компресією, для уникнення некрозу тканин та гематом. Доведено, що у жінок з ЛМ та низьким рівнем АМГ, незалежно від віку, застосування лікування за допомогою ДРТ перед оперативним втручанням з приводу ЛМ, ефективно відновлює фертильність.

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

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

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

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

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на науково-практичному симпозіумі з міжнародною участю «Актуальні питання здоров'я матері, плода і новонародженого»

(16-17.05.2013, м. Вінниця), науково-практичних семінарах з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, м. Львів; 14.05.2015, м. Київ; 21.10.2015, м. Київ), науково-практичних семінарах у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ–Черкаси–Чернігів–Кіровоград; 25.05.2017, м. Київ; 20.10.2017, м. Київ; 29.11.2017, Київ–Харків–Полтава–Суми).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 43 роботи у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, з яких одноосібно – 32, у вітчизняних фахових виданнях, рекомендованих МОН України до SCOPUS – 2, в іноземному фаховому виданні, рекомендованому SCOPUS – 1, тез науково-практичних семінарів та конференцій – 9.

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

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ БЕЗПЛІДДЯ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

### 1.1 Лейоміома матки етіологія та патогенез

Лейоміома матки – це доброякісна пухлина, яка зустрічається з частотою 20-70% серед патологічних процесів репродуктивної системи жінки, поступаючись за частотою лише запальним процесам [4, 36, 38, 59, 61, 210, 293]. Як доброякісна пухлина, вона характеризується обмежено-неконтрольованим розмноженням клітин, без ознак інвазії та метастазування, добре обмежена та капсульована, гормонозумовлена і гормонозалежна пухлина, що складається з м'язових і сполучнотканинних елементів. Термін «лейоміома» (ЛМ) рекомендує ВООЗ, оскільки в структурі пухлини переважають гладком'язові волокна [120, 130]. Багатьма дослідниками вказується на неспинне зростання частоти ЛМ у жінок репродуктивного віку: у жінок молодше 20-30 років лейоміома матки зустрічається в 0,9-1,5% випадків [242, 375]. Усе більше науковців вказують на негативний вплив ЛМ на дітородний потенціал жіночого населення [189, 213]. Приймаючи до уваги порушення механізмів самовідтворення на тлі демографічного старіння в Україні, втрата жінками здатності до зачаття, виношування вагітності та народження здорового потомства, має фатальні наслідки для України, як молодій незалежній державі [67]. Занепокоєння викликає висока частота (20-25%), орган-видаляючих операцій у жінок репродуктивного віку із діагностовано ЛМ, що призводить до абсолютного безпліддя [4, 10, 110]. Саме тому дане гінекологічне захворювання набуває високої медико-соціальної значущості. Незважаючи на велику кількість робіт, патогенез лейоміоми матки так донині і не знайшов належного висвітлення. Низка дослідників даної проблематики, розглядаючи аспекти розвитку ЛМ, запропонували розділяти фактори пухлиногенезу при ЛМ на чотири групи: предиктори або фактори ризику, ініціатори, промотори та ефектори [213, 288, 317, 385]. Достеменно ініціатори росту міоми невідомі. Незважаючи на велику

кількість цитогенетичних досліджень, залишається невизначеність щодо первинності генетичних змін, та їх впливу на виникнення пухлини. Роль стимуляторів росту ЛМ, в значній мірі, належить гормонам яєчників – естрогену та прогестерону, на що вказують численні клінічні та лабораторні дослідження [86, 24, 36, 210, 317]. Більшістю вчених ЛМ вважається доброякісною пухлиною моноклонального походження [28, 158, 242, 304], тобто тією, що розвивається із однієї клітини, в якій відбулася мутація, або із цілого клону таких клітин – так званої «клітинної експансії» [35, 241, 376]. У той час як М. Mehine та співавтори вказують, що міоматозні клітини є результатом повтору мутацій різних видів, тобто поняття «міома матки» не є однорідним [324, 371]. S. Croce та співавт. (2014), саме з такими мутаціями пов'язують формування так званих чудернацьких міом, з гістологічними ознаками, які можуть імітувати атипові мітози, та утруднювати диференціацію з лейоміосаркомою [246]. Інші науковці не поділяють таку точку зору [255], та вказують, що основні структурні елементи міоматозного вузла, якими є зрілі гладеньком'язеві клітини, не мають будь яких ознак атипії [152]. Молоді клітини міоматозного вузла, за даними Р. Ун та співавтори (2015), проявляють властивості більш характерні для ствольових клітин [390]. Про генетичну схильність до розвитку міоми матки свідчать численні цитогенетичні та епідеміологічні дані [156, 245, 309, 345]. Майже у 40% жінок з міомою матки виявлені аномальні каріотипи [325]. Ідентифіковано і показано участь двох генів 12q15 і 6p21 у клітинній диференціації, процесах проліферації та неопластичній трансформації при ЛМ [353]. До загально-прийнятих факторів, що сприяють формуванню міоми матки, відноситься сімейна схильність [191, 297, 323, 370]. В умовах сьогодення вважається, що основна роль у виникненні і розвитку ЛМ належить синергічному впливу на міометрій естрогенів, факторів росту, цитокінів, імунореактивного інсуліну [354, 372]. ЛМ, як доброякісна пухлина міометрію, може посилювати свій ріст під дією гормонів і факторів росту а також підлягати регресії після менопаузи, в зв'язку зі зміною співвідношення процесів проліферації і загибелі пухлинних клітин [98, 344]. Науковцями активно обговорюється гіперестрогенне тло в патогенезі ЛМ

[326]. Саме відносну чи абсолютну гіперестрогенію деякі дослідники вважають причиною зростання частоти ЛМ у жінок молодого віку. Вчені пов'язують це з відтермінуванням часу перших пологів та зростанням кількості менструальних циклів у жінок, та зростанням гіперестрогенного гормонального тла у жінок репродуктивного віку [151]. N. Chabbert-Buffet та співавтори у своєму дослідженні переконливо доводять те, що естрадіол приймає активну участь у рості міоматозних вузлів як на системному, так і на місцевому рівні. Та все ж вказують, що контроль в проліферації клітинного росту в міоматозних вузлах відбувається під поєднаним впливом як естрадіола, так і прогестерона [242, 326]. Е.М. Вихляєва навпаки вказує, що майже 70% жінок із ЛМ мають нормальне співвідношення естрогенів та прогестерона протягом менструального циклу [38]. Згідно прогестеронової теорії розвитку ЛМ, прогестерон відіграє провідну роль в ініціюванні каскаду молекулярно-генетичних порушень, що виникають в процесі розвитку пухлини, і разом з естрадіолом є «фізіологічним» регулятором цього процесу [60]. Прогестерон викazuje подвійну дію на ріст міоми: з одного боку блокує вплив естрогенів шляхом пригнічення експресії їх рецепторів, з іншого – діє безпосередньо через рецептори прогестерону. Біохімічні і молекулярні дослідження показали, що у вузлах міоми міститься в 2 рази більше естрогенових рецепторів, а прогестеронових більше у 3 рази, в порівнянні з навколишнім міометрієм [215, 307]. Отже, обидві групи жіночих статевих гормонів можуть відігравати суттєву роль в зростанні сформувалися вузлів міоми. Таким чином, ЛМ можна розглядати як своєрідний осередок в міометрії, що стає гормонально-залежним у зв'язку зі зміною в ньому рецепції до статевих гормонів. Досліджуючи питання патогенезу ЛМ, Ю.Е. Доброхотовою та співавторами (2013), встановлено, що тканинами ЛМ експресуються більш високі рівні ядерних рецепторів прогестерона у порівнянні із тканинами незмінного міометрія [49]. Стосовно етіопатогенезу лейоміомного росту багатьма дослідниками вказується на значення синергічного впливу на міометрій функціональної гіперестрогенії та імунологічних чинників – різноманітних факторів зростання, цитокінів, імунореактивного інсуліну, тощо. Підтвердженням цього є активний



ріст пухлини при дисгормональному естроген-прогестероновому співвідношенні у жінок активного репродуктивного віку, та її регресія після менопаузи, в зв'язку зі зміною співвідношення процесів проліферації і загибелі пухлинних клітин [60, 71, 191, 278]. Аналізуючи особливості імунної системи жінок із ЛМ, науковці [18, 19, 123] відзначають, що в патогенезі міоми матки надзвичайно важливу роль відіграють фактори зростання і цитокіни. Ці сполуки відносяться до біологічно активних речовин, які за рахунок аутокринно-паракринного впливу змінюють проліферативну активність гладком'язових клітин. Модуляторами клітинного росту, що надають виражений мітогенний вплив на міометрій та тканину міоматозних вузлів, є наступні фактори росту: інсуліноподібний, група епідермальних, судинно-ендотеліальні та трансформуючі фактори. Їх ефект надзвичайно різноманітний і визначається тривалістю свого впливу, концентрацією, особливостями експресії специфічних рецепторів у клітинах-мішенях, наявністю інгібіторів і конкуруючих речовин. Ростові фактори (EGF – епідуральний фактор росту, 3-PDGFs – 3-тромбоцитарний фактор росту розчинний, IGF – інсуліноподібний фактор росту, FGF – фактор росту фібробластів) надають коротко-дистанційну, локальну дію і забезпечують міжклітинну взаємодію. Матрикс є супрамолекулярним комплексом, який утворює позаклітинне оточення, що впливає на диференціацію, проліферацію, організацію та прикріплення клітин [123, 353]. Авторами [120, 215] відзначається, що ЛМ діаметром 1-2 мм може житись за рахунок дифузії із оточуючого міометрію, на той час, як ЛМ розміром понад 2 мм потребує власних судин. Неоангіогенез – важливий момент в патогенезі міоми. Пухлина здатна продукувати стимулюючі неоангіогенез фактори, котрі зумовлюють вростання судин в пухлину шляхом міграції ендотеліальних клітин із тканини та подальше їх розмноження. Найбільш вивченими активаторами ангіогенезу в органах репродуктивної системи жінки є селективні естроген-рецепторні модулятори, фактор росту ендотелію судин (VEGF), FGF, ангіогенін, EGF, PDGF, трансформують фактори росту  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) і  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IGF-1, NO, інтерлейкін-8 і неспецифічні фактори, такі як матриксні металопротеїнази (MMP) [28]. Інгібітори неоангіогенезу: ендостатин, розчинні рецептори VEGF

(sVEGFR), тромбоспондин, ангіостатин (фрагмент плазміногену), вазостатин, рестін, інгібітори MMP (TIMP-1, TIMP-2), адреномедулін [321]. Дослідники сходяться на думці, що всі вищеперераховані фактори справляють мітогену дію на ендотеліоцити і гладку мускулатуру, сприяючи росту пухлини двоюко: збільшуючи їх проліферативну здатність і, одночасно, стимулюючи ангіогенез [215, 223].

## **1.2 Етіологія ЛМ із позиції коморбідності**

Усе більше вчених умовах сьогодення схиляються до думки, що в основі формування пухлин репродуктивних органів жінки лежить порушення процесів адаптації організму до негативного впливу зовнішніх та внутрішніх чинників, які набувають за певних умов патогенних властивостей [100, 120, 124, 215, 229, 249, 295]. Погіршення екологічного середовища, прискорення темпів життя, зростання сили підвищених інтелектуальних та психологічних навантажень, зниження фізичної активності, зміни режиму харчування, праці та відпочинку, хронічні стресові ситуації, відкладені на пізній репродуктивний період питання дітонародження – далеко не повний перелік факторів, що негативно впливають на репродуктивний потенціал сучасної жінки [33, 40, 100, 159, 282, 285]. Хроніострес порушує циклічність викиду кортикотропін рилізінгового гормону, що в свою чергу обумовлює порушення статевого стероїдогенезу на тлі функціональної гіперкортизолемії, гіперпролактинемії, зниження синтезу секреторного імуноглобуліну А, що змінює мікробіотичний пейзаж організму, та формує умови для прозапальної спрямованості імунного статусу та виснаження захисних сил організму жінки [172]. Під впливом хроніостресу відбувається порушення роботи механізмів адаптації, що і обумовлює розвиток дисгормональних порушень репродуктивної системи, та проявляються аномальними матковими кровотечами, порушенням овуляторності менструального циклу (МЦ), безпліддям, гестаційними втратами, розвитком лейоміоми матки, ендометріозу, синдромом хронічного тазового болю тощо [74, 123, 222, 321, 342]. Саме хронічну оваріальну недостатність Г.А. Савицкий (2009) вважає основною

причиною виникнення та росту міоми матки, яка реалізується в патогенезі пухлини через феномен локальної гіперестрадіолемії [165]. Підтвердженням провідної ролі дезадатації у формуванні умов до пухлиноутворення, є факт значної кількості поєднань ЛМ із екстрагенітальною та ендокринною патологіями: із захворюванням щитоподібної залози (70%), захворюваннями серцево-судинної системи (100%), травного тракту (60%), сечовидільної системи (40%) [66]. Важливим у формуванні порушень гормонального забезпечення репродуктивної системи, є зростання частки патологічних процесів шлунково-кишкового тракту, екстрагонадних естрогенів, гіперандрогенізму, надлишкової маси тіла при гіпоталамо-гіпофізарній дисфункції [172, 340]. Саме ожиріння визнано хворобою століття, яка відноситься до найскладніших медико-соціальних проблем сучасності. За даними експертів ВООЗ до 2025 р. число хворих на ожиріння в світі становитиме 300 млн осіб. Відзначається збільшення кількості осіб із ожирінням серед дитячого населення. Значимість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації пацієнтів молодого віку і зменшенням загальної тривалості життя в зв'язку з розвитком тяжких супутніх захворювань [80]. За даними авторів [41, 100, 223], у жінок з ожирінням відзначається зростання ризику формування ЛМ на 21% із кожними лишніми 10 кг. Ожиріння приводить до посилення синтезу естрогенів із андрогенів наднирників, чим і пояснюється генез пухлинного росту [35, 150]. Приймаючи до уваги значення негативного впливу ожиріння на фертильність О.О. Коритко (2016) підкреслює, що ожиріння часто поєднується із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), якому притаманна ановуляція, гіперандрогенія безпліддя [80]. Частота ожиріння у хворих з лейоміомою матки тлі метаболічного синдрому може свідчити про існування єдиних етіопатогенетичних моментів у виникненні лейоміоми матки та гіперпластичних процесів, а також більш глибоких ендокринно-метаболічних порушень у жінок з поєднаною патологією ендоміометрія, що підтверджується даними літератури [180, 366]. Інсуліно-резистентність при склерополікістозі яєчників (СПКЯ) визнано одним з основних патогенетичних чинників порушення фолікулогенезу. Відновлення

овуляції, що спостерігається в жінок із СПКЯ на тлі зниження маси тіла і лікування метформіном, підтверджує цю концепцію [226]. Проте навіть за відсутності СПКЯ у жінок з ожирінням залишаються проблеми фертильності. Час до настання вагітності збільшується пропорційно збільшенню маси тіла [100, 120]. Можливо саме тому, хронічний гіперпластичний процес ендометрія, що є наслідком хронічного ановуляторного процесу, призводить до появи первинних зон росту міоматозних вузлів [155]. До гормонів стресу відноситься і пролактин, зростання рівня якого призводить яєчникової овуляторної дисфункції та порушень вуглеводного обміну [13], при цьому створюються умови для гіперпролактинного гуморального дисбаланса [87]. При цьому патологічному стані формується відносна гіперестрогенія, обумовлена дефіцитом прогестерону в II фазу МЦ. Підвищення концентрації пролактину, що сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також у рази підвищує кількість їх рецепторів [39, 40, 127]. Різноманіття впливу пролактину на гормональне тло жіночого організму, дослідники пов'язують з його функціональним гермінативним поліморфізмом [233]. Дослідниками відзначається стимулюючий вплив пролактину на інсуліноподібний фактор зростання -1, з його проандроґенним впливом на організм жінки через здатність пригнічувати синтез секс стероїд зв'язуючого глобуліну печінки; здатність пригнічувати апоптоз, та стимулювати мітотичну активність міоцитів [233]. Як цитокін, пролактин реалізує свої тканинні ефекти за рахунок пара – та аутокринних механізмів регуляції [233]. Н.В. Косей та співавтори (2013), вивчаючи рівень експресії рецепторів пролактину у жінок із ЛМ, відзначили, що при поєднанні міоми матки та дисгормональних захворювань молочних та щитоподібних залоз (ЩЗ), пролактин позитивні пухлини визначалися у 78,57% [87]. На значення поєданого впливу на формування лейоміоми матки у жінок із тиреоїдною дисфункцією вказують і роботи інших авторів. [225, 291, 292, 322]. При цьому відзначається синтопічна коморбідність лейоміоми матки та дисфункції щитоподібної залози. Дослідження, які проводяться останніми роками, свідчать про те, що у пацієток із гінекологічними захворюваннями патологія ЩЗ зустрічається частіше, ніж у здорових

жінок [39, 127, 221]. Важливе значення при цьому має вплив тиреоїдних гормонів, які необхідні для нормальної секреції фолікулостимулювального гормону (ФСГ) і лютеїнізувального гормону (ЛГ), та забезпечення гормонального гомеостазу статеві сфери [221, 240]. Згідно з даними деяких авторів, первинна локалізація патологічного процесу у ЩЗ є пусковим механізмом для розвитку лейоміоми матки [103, 159]. Майже третина населення планети страждає на захворювання щитоподібної залози [291]. За останнє десятиріччя в Україні спостерігається ріст кількості захворювань щитоподібної залози більше, ніж у три рази [103], що зумовлено ендемічним йододефіцитом, як природнім фактором нестачі йоду внаслідок недостатності його у навколишньому середовищі [105, 114], та проблемами радіонуклідного забруднення, які пов'язані з аварією на ЧАЕС [132]. За даними різних авторів, дисфункції ЩЗ зустрічаються в жінок у 4-5 разів частіше, ніж у чоловіків [148, 225]. Основною функцією щитовидної залози є участь у рості та диференціюванні тканин, синтезі білка, підтримка нормального клітинного метаболізму шляхом забезпечення організму тиреоїдними гормонами – тироксином (Т4) і трийодтироніном (Т3), невід'ємним структурним компонентом яких є йод. Джерелом синтезу тиреоїдних гормонів є амінокислота тирозин та йод. ЩЗ щодня продукує близько 100 мкг Т4. Фізіологічна норма споживання йоду складає 120-140 мкг/добу. Рівень продукції тиреоїдних гормонів визначається фізіологічними потребами і регулюється тиреотропним гормоном (ТТГ) гіпофізу [148]. Головним стимулятором Т4 і Т3 є ТТГ. При зростанні рівня Т3 та Т4 відбувається інгібування секреції ТТГ по механізму зворотного зв'язку. Окрім тиреоїдних гормонів ТТГ контролюється тироліберином – пептидним гормоном гіпоталамуса. Периферійний метаболізм тиреоїдних гормонів відбувається в клітинах організма, де під дією 5'-дейодинази І типу Т4 перетворюється в Т3, який викazuje біологічну дію, що у 3 рази перевищує вплив Т4. 20% Т3 секретується щитовидною залозою, 80% – утворюється у результаті дейодування Т4 (відбувається у нирках і печінці). Особливістю метаболічних перетворень Т4 – утворення ізомеру Т3 (реверсивного), який не має гормональної

активності, та не пригнічує секрецію ТТГ. Показники ТТГ, та Т4 і Т3 – слугують основними маркерами функціонального стану ЩЗ [148, 149]. Американські ендокринологічні організації рекомендують використовувати ТТГ як скринінговий показник діагностики маніфестних та субклінічних порушень функції ЩЗ [225]. При встановленні підвищеного рівня ТТГ дослідження доповнюють визначенням рівня вільного Т4, при зниженні – рівня ТТГ – визначенням вільних Т4 і Т3. В нормі при еутиреоїдному стані концентрація в крові ТТГ складає 0,4–4,0 мМО/л. Якщо рівень ТТГ відповідає даному значенню, то одного цього показника достатньо для виключення у пацієнта гіпер- або гіпотиреозу [225]. Важко переоцінити значення впливу ЩЗ на репродуктивну систему жінки, яке реалізується як через периферичні ендокринні залози (гонади і надниркові залози), так і через центральні структури (нейротрансмітерну і гіпоталамо-гіпофізарну системи) [222]. Порушення принципу негативного зворотного зв'язку між вищими регуляторними субстанціями та органами рецепторами, призводить до порушення стероїдогенезу у поєднанні з дисметаболічними розладами, які формуються при патології ЩЗ, що подвоює негативний вплив на менструальну і репродуктивну функцію [222]. Нейроендокринний вплив тиреотропін-релізінг гормона (ТРГ) пов'язаний не тільки з контролем рівня ТТГ, а й стимулюванням секреції пролактину. При захворюваннях ЩЗ з порушенням тиреотропної функції гіпофіза змінюється продукція і синхронність викиду ТРГ – одного з регуляторів пульсаторного виділення гонадоліберину. Передня частка гіпофіза є основною ланкою, за допомогою якої відбувається взаємозв'язок між яєчниками та ЩЗ. Естрогени і тиреоїдні гормони можуть змінювати екскрецію ТТГ та пролактину, впливаючи на різні рівні регуляції утворення і секреції ТРГ та специфічні гормональні реакції передньої частки гіпофіза. Дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів всередині клітин-мішеней гіпоталамуса та гіпофіза, порушуючи таким чином механізм позитивних та негативних зворотних зв'язків. В.І. Паньків зауважує, що між рівнем естрогенових гормонів жіночого організму та функцією ЩЗ існує декілька зв'язків: з одного боку естрогени стимулюють

функцію ЩЗ за рахунок інтенсифікації синтезу тироксин зв'язувального глобуліну в печінці, з іншого – наявність рецепторів до ТТГ і Т3 у яєчнику визначає можливість прямого впливу дисфункції ЩЗ на гонадний стероїдогенез, овуляцію, функцію жовтого тіла) [133, 145]. Поряд з цим є відмінності в порушеннях репродуктивної системи залежно від форми патології ЩЗ. Так, при ендокринологічному обстеженні у жінок з міомою матки виявлено зниження функціональної активності ЩЗ, зокрема статистично значущим було зменшення вмісту вільного Т3. Також зазначено нижчий вміст ФСГ, ЛГ, прогестерону порівняно з контрольною групою й одночасно підвищений рівень пролактину та естрогенів. Також було діагностовано виникнення симптоматичних фіброміом у 60% спостережень при поєднанні патології, а саме дифузного токсичного зоба та гіпертиреозу [132, 146]. За даними дослідників у пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом та струмектомією за наявності гіпотиреозу в 66,7% випадків виявляються швидкозростаючі фіброміоми великих розмірів – вузлові та дифузні [132]. Гіпотиреоз – це захворювання, обумовлене тривалою, стійкою нестачею гормонів ЩЗ в організмі або дефіцитом їх біологічного ефекту на тканинному рівні [33, 235]. Загальна поширеність гіпотиреозу у світі сягає 2% [146], у США – до 4,6% [225]. Частота гіпотиреозу серед жінок становить від 1,4 до 2%, розповсюдженість субклінічного гіпотиреозу серед жінок репродуктивного віку – до 13,6-17,4% у жінок з безпліддям – 2 до 25%. [145]. Субклінічний гіпотиреоз (підвищений рівень ТТГ при нормальному рівні вільного Т4) може стати причиною порушень менструального циклу та неплідності. Автори [132, 149, 354] відзначають високий ризик гестаційних та перинатальних ускладнень навіть за умови субклінічного гіпотиреозу. При патології ЩЗ формується первинний гіпотиреоз. Він формується під впливом антитіл до тканини ЩЗ (аутоімунного тиреоїдиту), операцій на ЩЗ і терапії радіоактивним йодом. Вторинний (гіпофізарний) і третинний (гіпоталамічний) гіпотиреоз розвиваються внаслідок дефіциту ТТГ і ТРГ. За умови гіпотиреозу дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зростання тиреотрофів, які продукують підвищену кількість ТТГ, ЛГ синтетична функція гіпофіза пригнічується, знижується реактивність

рецепторів гіпофіза по відношенню до блокуючої дії естрогенів на ФСГ, що призводить до гіперфункції останнього [148]. З урахуванням одно направленої зміни рівнів ТТГ і пролактину не виключена поява змін у репродуктивній системі при патології ЩЗ. А надлишкова секреція пролактину є причиною порушень менструальної і генеративної функції більш ніж у 50-75% випадків [149]. Патологія генеративної системи при гіпотиреозі найчастіше проявляється гіперпролактинемією, яка є наслідком змін нейротрансмітерних механізмів, призводить до підвищеної продукції пролактину з порушенням функції гіпофіза і процесів яєчникового стероїдогенезу [146]. Основною причиною первинного гіпотиреозу вважається аутоімунний тиреоїдит. У жінок репродуктивного віку ця патологія зустрічається у 24,3% [33, 146, 376]. Діагностичними критеріями аутоімунного тиреоїдиту є поєднання ознак первинного гіпотиреозу (маніфестний або стійкий субклінічний) і наявність антитіл до тиреоїдної пероксидази, а також ультразвукові ознаки аутоімунної патології (дифузне зниження ехогенності тканини ЩЗ) [145]. Слід зазначити, що аутоімунні захворювання ЩЗ можуть поєднуватись із аутоімунним ураженням інших органів, у тому числі й репродуктивної системи (аутоімунний оофорит) [171]. Найчастіше антитіла до ЩЗ виявляють у жінок із неплідністю та ендометріозом. Майже в третини жінок із передчасною яєчковою недостатністю наявна аутоімунна патологія ЩЗ [281, 299]. Незалежно від форми тиреоїдиту хвороба може перебігати з явищами гіпо-, гіпертиреозу або з нормальною функцією ЩЗ. Зміни функціонування органів репродуктивної системи обумовлюються паралельним з підвищеним рівнем ТТГ збільшенням рівня гонадотропних гормонів, індексу ЛГ:ФСГ і пролактину [272]. Дослідники відзначають існування достовірного зв'язку між ІМТ і рівнем ТТГ ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,006$ ) [145], що може свідчити про наявність механізмів зв'язку соматичної патології, аутоімунного тиреоїдиту, субклінічного гіпотиреозу та патології репродуктивної системи. Формування хибного кола поєднання патологічних процесів, пов'язаних із нестачею тиреоїдних гормонів, сприяє виникненню гіперхолестеринемії, гіперліпідемії за рахунок порушення транспорту ліпідів із організму з жовчу [68, 100, 159, 359], що призводить до



розвитку метаболічних порушень, розладів функції печінки. Навіть при легких формах гіпотиреозу уповільнюється окислення холестерину і виникає порушення енергетичного обміну і стану вегетативної нервової системи. Формування синдрому вторинної імунологічної недостатності при гіпотиреозі призводить до прозапальної спрямованості з активацією процесів перекисного окислення ліпідів [131, 132, 159, 272].

Гіпертиреоз – стан з підвищенням функції ЩЗ. При тиреотоксикозі підвищений вміст Т3 і Т4, супроводжується гіпофізарним дисбалансом із збільшенням вмісту ФСГ та особливо ЛГ, що пригнічує овуляторний пік гормонів внаслідок порушення чутливості гонад до тропних гормонів і викликає активацією стероїдогенезу. Овуляторна дисфункція при гіпертиреозі викликана резистентністю яєчників до гонадотропних гормонів, з чим і пов'язують порушення репродуктивної та менструальної функції. Для тиреотоксикозу також характерна і гіперпролактинемія, виразність якої корелює з тяжкістю гіпертиреозу [105, 339]. Серед визначних маркерів формування ендокринних дисфункцій що зумовлюють формування функціонально-структурних змін репродуктивних органів жінок багатьма дослідниками визначається D-статус організму [101, 239, 241, 259, 329, 335, 338, 387]. У своїй роботі з вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок з дисгормональними змінами репродуктивних органів і комор бідною патологією, С.О. Шурпак (2018) доводить, що дисфункція ЩЗ, надлишкова маса тіла й ожиріння, дефіцит вітаміну D є синтропічною коморбідною патологією щодо розвитку дисгормональної патології репродуктивних органів, патогенетичний негативний вплив якої посилюється при їх поєднанні [219]. Концепція патогенного потенціювання ендокринного дисбалансу на патологічну проліферацію у всіх органах, здатних експресувати відповідні рецептори, дозволила сформувати поняття «гіперпластичний синдром» (ГС), під яким розуміється сукупність симптомів, що об'єднуються загальним патогенезом і поєднанням декількох гормонально залежних уражень органів-мішеней. Естрогени і прогестерон впливають на процеси виникнення і росту ЛМ опосередковано через поліпептидні фактори росту, що регулюють проліферацію і апоптоз, а також функціональний стан

гладком'язових клітин [98, 175]. У тканинах міоми виявлена присутність епідермального фактору росту (EFG), інсуліноподібного фактору росту (IFG-1) і фактору росту тромбоцитів (PDGF) та їх рецепторів на поверхні клітин-мішеней. Ці фактори росту, як підкреслюють M.S. Islam та співавтори (2016), можуть активізувати кілька сигнальних шляхів (Smad 2/3, ERK 1/2, PI3K і  $\beta$ -катенін) і регулювати основні клітинні процеси, включаючи запалення, проліферацію, ангиогенез і фіброз, які пов'язані з розвитком та ростом ЛМ [39, 64, 73, 157, 289]. Взагалом для розвитку як гормонозалежних доброякісних проліферативних процесів, так і онкологічної трансформації, є мутація в геномі клітини, що забезпечує автономну, неконтрольовану клітинну проліферацію [15, 140, 290].

Таким чином, на сьогодні численні клініко-лабораторні дослідження росту ЛМ дозволяють розглядати міому матки з позиції гіперпластичного синдрому, який формується на тлі коморбідних станів (дефіциту вітаміну D, дисфункції щитоподібної залози, ожиріння тощо), а дисбаланс стероїдних гормонів та їх рецепторів, гонадотропних та пептидних гормонів аденогіпофіза є наслідком активації трансформаційного процесу в геномі клітини. Статеві стероїди здійснюють регуляцію росту міоми за допомогою комплексу чинників (фактори росту, цитокіни та ін.), що регулюють проліферацію, апоптоз і ангиогенез в пухлинній тканині. До коморбідних станів у жінок із лейоміомою матки відносяться також психопатологічні розлади [90, 100, 155]. Проводячи аналіз характерних індивідуально-типологічних особливостей особистості жінок з лейоміомою матки (ЛМ), Науменко Г.М. та співавт. (2013р), відзначили ряд особливостей їхньої психоемоційної сфери, та механізмів психологічного захисту як чинників, які сприяють зниженню адаптивних можливостей хворих на міому матки та негативно впливають на процес післяопераційної реабілітації [134]. Багато авторів відзначають зв'язок безпліддя та ЛМ у жінок репродуктивного віку [17]. Само по собі безпліддя відноситься до тих станів, які істотно впливають на психоемоційний стан людини, викликаючи стан хронічного стресу. У свою чергу, хронічний стрес може призвести до розвитку дезадаптовів, та причинити нейрон-ендокринні розлади жіночого організму [315]. Додатковими травматичними

факторами при лікуванні безпліддя у жінок із ЛМ є сімейні, домашні, побутові труднощі, значні витрати часу на відвідування закладів охорони здоров'я, фінансові витрати [133]. М.О. Павловська (2017р), провівши дослідження 67 хворих (33 пацієнтки з психологічними розладами, група 1, і 34 практично здорових жінок, контрольна група), прийшла до висновку, що у пацієток із психологічними розладами має місце менший відсоток фізіологічних і значно більший – патологічних пологів і абортів. Частота безпліддя у пацієток із лейоміомою матки на тлі психологічних розладів була втричі вища ніж у жінок контрольної групи, аналогічні результати отримані автором і при дослідженні показників оваріально-менструального анамнезу обстежених. М.О. Павловська, проаналізувавши нейро-ендокринний статус жінок із ЛМ та психологічними розладами, відзначила більш виражену реакцію на стрес, ніж у пацієток контрольної групи, що підтверджувалося зростанням показників рівня кортизола і АКТГ. А встановлене автором підвищення рівня особистісної тривожності у жінок із психологічними розладами та ЛМ, є підтвердженням тенденції до соматизації депресивних розладів у цієї категорії жінок [155]. Кузнецова И.В та співавт., відзначають, що довготривалий стресовий період в житті жінки призводить до декомпенсації адаптивних механізмів, формування патологічної стресової (дистресової) відповіді, та відповідного порушення яєчникового стероїдогенезу пов'язаного із розладами овуляторності менструального циклу [93]. Як наслідок, формується хибне коло психічно-вегетативних дисфункцій із високим ризиком соматизації стресу і формуванням патології як репродуктивної системи, так і інших систем організму жінки. Під впливом стресу відбувається гормонально-опосередковані зміни імунітету, цитокіновий дисбаланс призводить до порушення перистальтики маткових труб, формує тло для функціональної істмікоцервікальної недостатності [56, 100]. Стрес-опосередковані зміни нейропептидного балансу провокують гормональні зсуви, порушують вегетативні реакції, що, в свою чергу, зумовлює дискоординацію гладком'язевих елементів репродуктивних органів жінки, формують умови для маніфестації тазового больового синдрому [56, 76]. Виходячи із вищезначеного, можна зробити висно-

вок, що лейоміома матки – захворювання із багатьма складовими, тому терапевтичний підхід повинен включати вплив на багаточисленні ланки патогенеза захворювання з акцентом на індивідуальні особливості пацієнта. Безпосередній зв'язок захворювання із фертильністю жінки, реалізацією неї права на материнство, потребує застосування психокорекційних програм, спрямованих на якісну реабілітацію, реадaptaцію і ресоціалізацію хворих у різні періоди діагностично-лікувального періоду.

### **1.3 Порушення гомеостазу жінок із ЛМ**

Упродовж останніх років активно проводиться робота по вивченню питань, пов'язаних зі станом згортальної системи крові у жінок із ЛМ [123, 328]. Особливої актуальності проблема повноцінності гомеостазу набуває у жінок із не реалізованою репродуктивною функцією в аспекті майбутнього материнства [184]. Актуальність такого напрямку дослідження зрозуміла, адже одним із провідних клінічних симптомів ЛМ є геморагічний із послідуєчим формуванням постгеморагічної анемії [41]. Актуальним напрямком дослідження репродуктивних та акушерських порушень у жінок із ЛМ та безпліддям є гіпергомоцистеїнемія, яка призводить до ендотеліальної дисфункції, що значно підвищує ризик розвитку тромбозів [303]. За даними С.М. Yelnik, гіпергомоцистеїнемія може супроводжуватися розвитком вторинних аутоімунних реакцій і в даний час розглядається як одна з причин АФС [389]. Знання можливих поєднань гіпергомоцистеїнемії та АФС у жінок із ЛМ та безпліддям, вкрай важливе для своєчасної профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників і тромбозів в програмах екстракорпорального запліднення [308, 348]. Ризик венозної тромбоемболії у жінок із вищезначеною патологією після ЕКЗ зростає в 20-30 разів у порівнянні із загальною популяцією, що і хумовлює актуальність проблеми [338, 355]. Порушення згортальної системи крові у 55-70% таких хворих перебігає по типу дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові. При цьому провідною ланкою патогенетичного механізму виступають порушення реологічних і коагуляційних властивостей крові, що потребує своєчасного профілак-

тичного попередження цих станів [89]. За результатами проведеного кафедрою акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету (2013-2014 рр.) встановлено [62], що у жінок із ЛМ показники судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу характеризуються ознаками гіпокоагуляції. Підтвердженням було зниження кількості тромбоцитів у 1,5 рази, рівня фібриногену в 1,9 рази, агрегаційної активності тромбоцитів у 2,0 рази, підвищення концентрації молекулярних маркерів тромбофілії у 1,01 рази у обстежених пацієнток із симптомною ЛМ у зрівнянні із групою контролю. АМК спостерігалось у 52,9% пацієнток, а порушення менструального циклу – у 11,8% [62]. На підставі фундаментальних досліджень встановлено, що вузли міоми матки формуються із “зони росту” – своєрідного морфологічного утворення, яке локалізується навколо дрібних судин міометрію. Такими частіше бувають дрібні артеріоли з зоною гіперплазії гладком’язових клітин [242]. По мірі формування пухлини утворюється особливий вид судин у яких власне від первинної судини залишається тільки один ендотеліальний шар, навколо якого хаотично розташовуються гладком’язові пучки фіброміоми з цілком скороченими гладком’язовими волокнами. Все це створює особливі умови гемодинаміки фіброміоми матки [233]. Очевидно, що ендотелій відіграє вирішальну роль у регуляції судинного тонуусу при фізіологічних та патологічних станах. Він істотно впливає на підтримку ламінарного кровотоку, виявляє важливу секреторну функцію. Ендотеліальні клітини секретують ендотеліальні фактори релаксації (ЕЧР), що розслаблюють гладком’язові клітини [167, 307]. Вони продукують у судинну стінку такі вазоконстрикторні чинники, як ендотелін. За останніми літературними даними ідентифіковано три основних типи ендотелінів: ендотелін-1, ендотелін-2, ендотелін-3. Ендотелін-1 синтезується не лише ендотеліальними клітинами (ендотеліоцитами), але й гладком’язовими клітинами судинної стінки (до 70-75%), мезангіальними клітинами нирки (10-15%), а також нейронами і астроцитами головного та спинного мозку, міоцитами, гепатоцитами, клітинами Сертолі та епітеліоцитами молочної залози [2, 207]. Такі структурні місця утворення ендотеліну-1 дозволяють припустити поєднання локальних та системних

механізмів його участі в патогенезі ЛМ. На сьогодні, відомі основні патологічні стани, які характеризуються посиленням утворенням ендотеліну-1: гіперхолестеринемія, тромботичні та атеросклеротичні зміни в судинній стінці, стани, що супроводжуються тканинною гіпоксією. Є відомості про відновлення ендотеліальної регуляції тону судин під впливом гіпотензивної терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (еналапріл, амлодіпін). Не вщухає інтерес науковців до вивчення синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) в генезі акушерсько-гінекологічної патології. У зв'язку з актуальністю даної проблеми широко досліджується вплив середньо- і низькомолекулярного пулу речовин на репродуктивну функцію жінки [11, 86, 168, 204]. Увагу вчених, при розгляді проблем ендогенної інтоксикації, привертають середньомолекулярні сполуки з єдиною груповою ознакою – молекулярною масою від 500 до 60 000 дальтон. Оскільки дані сполуки займають середнє положення по своїй молекулярній масі між простими речовинами в сироватці венозної крові людини, такими як білірубін, креатинін, сечовина і т. ін. та білками, вони отримали назву середні молекули (СМ) [12, 52]. Більша частина СМ утворюється в результаті катаболізму білків в організмі [12]. Дані речовини мають високу біологічну активність та нейротоксичну дію. Вони порушують процеси окислення та фосфорилування, чим спричинюють метаболічну інтоксикацію в організмі [52]. Показник кількості СМ використовується як маркер інтоксикації різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу, адже встановлено багато ефектів СМ як в фізіологічних умовах, так і при патології. Загальновідоме значення СМ як критерію ендогенної інтоксикації [128]. За даними Д.К. Шмойлова, точним критерієм наявності та виразності синдрому «метаболічної інтоксикації» в організмі, є концентрація СМ у крові хворих [208]. Даний показник використовується як маркер інтоксикації різного генезу для визначення ступеня тяжкості патологічного процесу. Також встановлений мембранотоксичний ефект СМ, який полягає у порушенні проникності цитоплазматичних мембран [128, 275]. Говорячи про механізми токсичної дії СМ, то слід виділити наступні: перший, пов'язаний із активацією високими дозами СМ процесів ПОЛ і

змінами окислювального дезамінування моно-амінів [205], тоді як другий механізм – це пригнічення  $K^+-Na^+$ -аденозинтрифосфатаз, і порушення транспорту іонів в центральній нервовій системі [275]. Доведена чітка залежність між рівнем середніх молекул і важкістю ендогенної інтоксикації, що дозволило широко використовувати даний показник в практичній медицині для визначення ступеня патологічного процесу та прогнозу захворювання [128]. Під впливом продуктів ПОЛ та ЕІ відбувається порушення структурно-функціональної організації еритроцитарної мембрани, що виражається у погіршенні здатності еритроцитів до деформації, та відображає порушення процесів утилізації кисню в організмі, тому розглядається як основний критерій оцінки гіпоксії, киснево-транспортної функції крові і прооксидантноантиоксидантного статусу організму [126, 227]. Між змінами властивостей мембран еритроцитів і клітинних мембран різних органних структур встановлена кореляційна залежність, що дозволяє використовувати еритроцитарні мембрани як природні моделі для дослідження загальних характеристик, у тому числі і проникності, всіх біомембран [365]. Підсумовуючи сказане вище, можна зробити висновок, що при гіперпластичному синдромі, до якого відносяться захворювання які характеризуються багатофакторним патогенезом, у тому числі і ЛМ, обґрунтованим є дослідження процесів ендогенної інтоксикації, та в подальшому, комплексна терапія, спрямована на нормалізацію багатьох фізіолого-біохімічних механізмів у системі їхнього гомеостазу. Визначення виразності системних судинних і коагуляційних порушень при лейоміомі матки проліферативного типу може стати підґрунтям індивідуальних профілактичних заходів.

#### **1.4 Класифікація та основні напрямки діагностики лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку**

У наш час існує багато класифікацій міоми матки [54, 58, 91, 120, 242].

- I. Класифікація за локалізацією та напрямом росту в матці
  1. Субсерозна (підчеревна);
  2. Субмукозна (підслизова);

3. Інтерстиціальна (міжм'язова). Розташування і кількість міоматозних вузлів визначають клінічний перебіг і прояви захворювання в кожному конкретному випадку.

4. Атипічна за локалізацією (передшийкова, зашийкова, забрюшинна, надбрюшинна, парацервікальна, інтралігаментарна та ін.)

II. За напрямком росту ЛМ

1. Центропетальна (вузол на ніжці)
2. Експансивна (ріст вузла розмежовує тканини міометрія)
3. Ексцентрична (ріст у напрямках серозної оболонки або ендометрія)
4. Інтралігаментарна (в листках широкої зв'язки)

III. Класифікація за розташуванням відносно маткової осі

1. Міома шийки матки (2,6%) – росте у піхві, викликає інфекційні ускладнення;
2. Пришийкова (7,2%) – часто викликає болі і порушення сечовиділення;
3. Корпоральна (в тілі матки) (90,2%) – найбільш часто зустрічається.

IV. Класифікація Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ), 1997 р.

1. Звичайна лейоміома – зріла доброякісна пухлина. Джерелом розвитку такої міоми є гладкі м'язи матки і стінки судин;
2. Клітинна лейоміома;
3. Епітеліоїдна лейоміома (лейоміобластома) – зустрічається рідко;
4. Внутрішньосудинний лейоміоматоз, або «метастазуюча» лейоміома – пухлина, яка має всі ознаки доброякісної, проте здатна давати рецидиви і метастази в судинні щілини. При такій міомі матки можливий ріст у просвіт судин;
5. Проліферируюча лейоміома матки;
6. Малігнізуюча лейоміома (міома матки з явищами передсаркоми).

V. Клініко-ультразвукова класифікація ЛМ

Тип I – один або множинні дрібні інтрамуральні або субсерозні вузли за розмірами менше, ніж 3 см у діаметрі. Відсутність субмукозних вузлів.

Тип II – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли від 3 до 6 см у діаметрі. Відсутність субмукозних вузлів.



Тип III – один або множинні інтрамуральні або субсерозні вузли 6 см і більше в діаметрі. Відсутність субмукозних вузлів.

Тип IV – підозра або наявність доведеного субмукозного вузла незалежно від розмірів, наявності чи відсутності інтрамуральних та субсерозних вузлів [82].

За даними дослідників, діагностика ЛМ зазвичай не представляє труднощів, та в основному проводиться шляхом традиційних гінекологічних прийомів. Труднощі виникають у разі атипічної локалізації вузлів, та при поєднанні із іншими патологічними станами органів малого тазу. ЛМ необхідно диференціювати з пухлинами яєчника, саркомою матки, вузловатою формою ендометріозу, вагітністю. За даними літературних джерел, основними додатковими методами дослідження хворих на лейоміому матки, котрі є ефективними та/чи мають високий рівень доказовості [75, 81, 82, 186]. До них належать ультразвукові методи дослідження, вони не мають протипоказань, та займають головне місце в діагностиці ЛМ [29, 46, 161, 228, 351]. Дослідження рекомендується розпочинати з трансабдомінального огляду органів малого таза і черевної порожнини, за потреби, другим етапом є трансвагінальне дослідження, метою якого є уточнення стану порожнини матки, структури ендометрію та шийки матки. УЗД є «золотим стандартом» діагностики патології органів малого тазу у жінок, оскільки воно дозволяє детально оцінити анатомічні особливості матки та ендометрія, а також виявити структурну патологію біометрія, шийки матки, придатків матки та стан суміжних органів та тканин [190]. Автори відзначають, що підвищена ехогенність лейоміоматозного вузла свідчить про перевагу в його будові стромального компоненту, а знижена – про перевагу міоматозного компоненту; нерівномірна ехоструктура та перевага вогнищ з різко зниженою ехогенністю, та нечіткими (ніби розмитими) контурами може свідчити про лейоміосаркому матки [155]. Гемодинамічну характеристику матки оцінюють за допомогою колірного доплерного картування. При цьому визначається: особливість кровопостачання фіброматозного вузла, тип кровотоку, кількість колірних локусів на одиницю площі. За допомогою імпульсної доплерометрії оцінюють такі показники як: максимальну систолічну швидкість артеріального

кровотоку, максимальну швидкість венозного кровотоку, пульсаційний індекс, індекс резистентності [16]. Сучасні 3/4D-технології дозволяють отримати додаткову інформацію просторової локалізації щодо вузлів у порожнини матки міжм'язових з центрипітальним ростом та підслизових вузлів. Н.С. Олійник та співавтори провівши обстеження та аналіз рівнів показників тривимірної енергетичної доплерографії 190 жінок з патологією матки та ендометрія, встановили, що тип кровообігу у вузлі впливає на розвиток захворювання та його симптоматику. Особливоті васкуляризації вузла позначається на його тканинній проліферації, що може слугувати основою для вибору метода лікарської тактики. При аваскулярному та периферичному типах ангіоархітектоніки з високим ІР (0,70 і більше), що свідчить про низький рівень кровопостачання, рекомендовано динамічне спостереження та використання антипроліферативних препаратів. При центральному та змішаному типах із низькими й середніми рівнями резистентності (ІР 0,69 і менше) у поєднанні з посиленням кровопостачання міоматозного вузла, можлива емболізація маткових судин або оперативне лікування. За умови виявлення низьких індексів резистентності пухлини (0,45 і менше), що характерні для саркоми матки й ділянок деструкції вузла, розглядається питання дообстеження у онкогінеколога та оперативне втручання [138]. До новітніх методів ультразвукової діагностики відноситься трансвагінальна еластографія, за даними авторів [269], вік є фактором зростання жорсткості тканин. За допомогою визначення "Індексу ураження" існує можливість диференціації фіброми матки та аденоміозу, що дає можливість оптимізувати алгоритм лікарської тактики [51]. Методи комп'ютерної (КТ) та магнітнорезонансної томографії (МРТ) здатні точно візуалізувати ЛМ, проте їх висока вартість та затратність трудових ресурсів обмежує використання діагностичних втручань в широкій практиці, тому вони показані вибірково – найчастіше при особливо важких для діагностики (атипова локалізація вузлів, заочеревинні та параоваріальні пухлини), а також в програмах ФУЗ – МРТ – абляції ЛМ [3, 51, 140, 188, 228]. На сьогодні МРТ вважається найбільш інформативним та доступним методом передопераційної діагностики. У залежності від інтенсивності сигналу, виділяють наступні МР-

типи ЛМ: «темні» (гіпоінтенсивні), «сірі» (ізоінтенсивні), «білі» (гіперінтенсивні). Результати гістологічних досліджень біоптатів МВ, показали, що «темні» міоми відповідали простій міомі без набряку строми, «сірі» і «білі» – простій міомі з набряком строми, проліферируючій міомі [197]. Дані МРТ дозволяють з високою чутливістю, точністю і специфічністю діагностувати не лише про топографо-анатомічні взаємовідносини зони лікувального інтересу, але морфологічну структуру пухлини, що позитивно відображається на якості призначеного лікування [34, 51, 380]. З метою уточнення кількості і локалізації міоматозних вузлів, ступеню деформації порожнини матки, проведення диференціальної діагностики захворювань з схожою симптоматикою використовуються додаткові такі методи дослідження як гідросонографія, гістросальпінгографія, гістроскопія, біопсія ендометрія, лапароскопія [301, 302, 304]. Саме використання додаткових методів обстеження дозволяє збільшити діагностованість ЛМ до 77% [75, 77, 368]. Гістологічне дослідження матеріалу (тотальний зскрібок) цервікального каналу та порожнини матки чи прицільного штрих-біоптату ендометрію, а також аспірат-цитологія із порожнини матки проводяться за показаннями з боку патології ендометрія на етапах первинної діагностики і в динаміці контролю за результатами лікування, а також для вирішення щодо об'єму оперативного втручання з приводу патології матки [75, 161, 248, 393]. Гістроскопія відноситься до діагностично – лікувальних методів [79, 97, 182, 203], оскільки дає можливість видалити невеликі вузли на ніжці або поліпи ендометрію під час дослідження; провести біопсію, резекцію чи абляцію ендометрія [14, 163]. Метросальпінгографія [43] доцільна в програмах визначення причин безплідності у жінок з ЛМ (локалізація вузлів в істмічній частині маткових труб або в цервікальному каналі з вираженою його деформацією) [196, 236].

Таким чином, використання новітніх діагностичних методів дозволяє клініцисту мати більш повну уяву про локалізацію, темпи росту лейоміоматозних вузлів, та використовувати більш індивідуалізований підхід до лікувальної тактики.

### 1.5 Лейоміома матки та фертильність жінок

Питання впливу ЛМ на фертильність жінок залишається широко обговорюваним протягом багатьох років [83, 104, 106, 107, 108, 109, 121, 122, 306, 310]. Аналіз літературних джерел з цього приводу демонструє недостатню достовірність отриманих результатів у зв'язку із не репрезентативними групами досліджуваних та якістю дизайну досліджень. Типовими недоліками є відсутність адекватної контрольної групи, незначні вибірки досліджень, недооцінка факторів сприяння формуванню пухлини – так званого *confounding factors*. Т.Ф. Татарчук та співавт.[189] зазначають, що популяційні дослідження використовувалися для оцінки жіночої фертильності при ЛМ в порівнянні з показниками дітородної функції здорових жінок, а ретроспективні та проспективні когортні та дослідження методом випадок – контроль РКД, стосувалися порівняння показників фертильності у жінок після оперативного лікування – міомектомії у порівнянні із не оперованими жінками. Завдяки широкому впровадженню допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) було досягнуто великого успіху в вивченні впливу міоматозних вузлів на імплантаційні можливості ендометрія. Аналіз літературних джерел, щодо досліджень, які стосувалися жінок із ЛМ в порівнянні із жінками без ЛМ (локалізація міоматозних вузлів не досліджувалася), продемонстрував значне зниження частоти клінічно підтверджених вагітностей, живонароджень та підвищення ризику самовільних абортів. Стосовно передчасних пологів, то достовірного підвищення їхньої частоти автори не відзначали [204]. Дослідження, які стосувалися порівнянню репродуктивної функції до – та після видалення міоматозних вузлів, говорять про покращення репродуктивних наслідків у жінок після консервативної міомектомії в порівнянні із жінками, яким проводилась спостережна тактика як у природніх циклах, так і при застосуванні ДРТ [160, 161, 162, 306]. Розмаїття теорій патофізіологічних механізмів маніфестації безпліддя при ЛМ свідчить про мультифакторіальність проблеми [6, 27, 32, 63, 78, 201]. Теорія ановуляції на тлі гіперестрогенії у жінок із ЛМ, сформована V.C. Buttram (1981), знайшла підтвердження у обмеженій кількості досліджень [242]. Ряд науковців відзначають що міоматозні вузли можуть бути перешкодою для запліднення та імплантації [40, 65, 104, 110, 243]. Це більше

стосується вузлам, які розташовані в області вічок маткових труб та субмукозної локалізації вузла [4,7]. Інші науковці відзначають що наявність міоматозних вузлів, які не деформують порожнину матки та все ж порушують процес запліднення і імплантації, що свідчать про немеханічну причину безпліддя при ЛМ [10]. При цьому вчені акцентують увагу на порушенні структури та рецептивності ендометрія у жінок із різною локалізацією міоматозних вузлів та безпліддям [30, 53, 106, 161, 346]. Інші теорії стосуються аномальної скорочувальної активності матки та маткових труб у жінок із ЛМ поєданого з безпліддям, яке пов'язують із порушенням проходження сперматозоїдів та зиготи по репродуктивних шляхах жінки [347]. Та все ж до нині не існує доказово підтвердженої єдиної теорії порушення фертильності при міомі матки. Лікувальна тактика у жінок репродуктивного віку повинна мати індивідуальний характер, та включати заходи по забезпеченню профілактики ускладнень, ранню діагностику, терапевтичні заходи спрямовані на уповільнення темпів росту пухлини, своєчасного встановлення впливу міоми матки на формування безпліддя, розробку ефективних методів лікування, скорочення рецидивів після лікування, оцінку достростроковості прогнозу результатів [257, 258, 374]. На сьогодні науковцями [31] сформовані основні принципи лікування і профілактики лейоміоми матки. Першим принципом є відмова від позиції пасивного спостереження, адже така позиція призводить до прогресування росту міоматозних вузлів, сприяє посиленню патологічних маткових кровотеч, формуванню хронічної залізодефіцитної анемії, гіперпластичних процесів ендометрію, системних порушень у організмі [82, 120, 348]. Другим принципом – є своєчасне, орієнтоване на репродуктивні плани жінки, персоніфіковане лікування.

### **1.6 Особливості лікування жінок репродуктивного віку із лейоміомою матки в умовах сьогодення**

Важко переоцінити значення повноцінності структури матки як репродуктивного органа. Занепокоєння науковців та лікарів практиків викликає той факт, що у середньому репродуктивному віці (до 40 років), оперативне втручання на матці відзначають від 24,0 до 26,8% хворих на міому матки[199]. Проблема

реконструктивно-пластичних операцій на матці у хворих на ЛМ має за мету збереження матки, відновлення її як менструальної, так і дітородної функції, та підтримка гомеостазу жіночого організму в цілому [27]. Велику тривогу викликають дані про неспроможність рубців і розривах матки при вагітності у жінок після міомектомії. За даними авторів, після консервативної міомектомії це ускладнення спостерігається від 0,3% до 2,% випадків [32, 318]. Головною причиною таких ускладнень автори вважають – неповноцінне ушивання рани матки, та створення «мертвого простору», яке призводить до утворення вну-трішньоматкових гематом і погіршує загоєння рани [200]. Широко дискутуються можливості інтраопераційної спроможності оцінки майбутньої повноцінності рубців при виконанні міомектомії після застосування електрофізичних методів коагуляції та дисекції м'язових тканин матки. Деякі автори [30] ставлять під сумнів таке оцінювання. Особливо це стосується лапароскопічного методу оперування, при якому електрокоагуляція є методом вибору для зупинки кровотечі і застосовується набагато частіше, ніж накладення ендосвів [98]. Нечисленними є роботи, які ґрунтуються на гістологічному аналізі особливостей морфології рубця на матці після фізичних впливів на міометрій. Із зростанням ролі лапароскопічної термічної коагуляції при міомектоміях, в літературі з'явилися описання випадків неспроможності рубців на матці під час вагітності, які закінчилися розривом матки. Ці факти вимагають вивчення особливостей регенерації тканини міометрія після електрокоагуляції [53]. Провідним негативним наслідком коагуляції при консервативній міомектомії, є занадто велика зона бічного коагуляційного некрозу. Електродисекція стінки матки, яка виконується за допомогою монополярного електроду, супроводжується утворенням великої зони коагуляційного крайового некрозу зони операції. Надалі некротичний процес спричиняє активації запалення тканин, що межують із місцем коагуляції, погіршуючи умови для загоєння рани. Такий варіант перебігу раньового процесу небезпечний розвитком майбутньої руптури матки. Автори вказують на ще одне можливе ускладнення при роботі з монополярним електрохірургічним апаратом, – тунелювання струму. Це пов'язане із особливостями проходження електричного струму через тканини, він проходить по шляху найменшого опору, і в разі

знаходження поруч трубчастих структур, що містять рідину (великі артерії, вени), може статися тунелювання струму в цих структурах і, як результат, опіки і пошкодження тканин далеко від місця початкового втручання [53]. Біполярна резекція має свої недоліки пов'язані великим термічним пошкодженням тканин і значним збільшенням часу дисекції [97]. Автори відзначають важливість розуміння морфологічних змін у тканинах після застосування різних термічних енергій. Зокрема, при розтині м'язів будь-яким електрохірургічним апаратом виникає зона некрозу без чіткої межі зі здоровою тканиною, надалі, через 2-3 доби, в м'язовій тканині формуються грубі деструктивні зміни їх масивною лейкоцитарною інфільтрацією. При електродисекції м'язової тканини не відзначається первинного адекватного гемостаузу, що вимагає додаткової коагуляції тканини, що в свою чергу, збільшує зону коагуляційного некрозу тканини [97, 283]. Аналізуючи методику із коагуляцією ложа вузлів без накладення ендосвів на рану, автори відзначили, що в такому разі рубець на місці енуклеації формується функціонально неповноцінним, так як масивна ендокоагуляція ложа вузла супроводжується некрозом значної частини контактного міометрія (глибина некрозу може досягати 1-1,2 см), що надалі сприяє зменшенню маси функціонального шару (міометрія) матки, склерозу тканинних його структур, зміни гемодинаміки, лімфообігу і, головне, спроможності до адекватної трансформації органу під час вагітності, негативні наслідки щодо формування майбутньої матково-плацентарної дисфункції [45, 46, 48, 98].

Оскільки матка – орган, який безпосередньо відповідає за реалізацію гестації, сьогодення характеризується активним пошуком нових методик та технік щадного лікування ЛМ та постопераційної реабілітації у жінок із невиконаною репродуктивною функцією, з використанням новітніх енергій спрямованих на відновлення структури міометрія [104, 181].

**1.6.1 Малоінвазивні оперативні втручання при ЛМ.** Приймаючи до уваги тенденцію до більш пізньої реалізації репродуктивної функції в умовах сьогодення, та кризовий стан, яким характеризується демографічна ситуація країн Європи та Північної Америки, лікарська тактика щодо ведення жінок із лейоміомою матки із радикальних, перейшла до більш щадних методик, так

званих органозберігаючих та малоінвазивних методів лікування ЛМ [75, 106, 107, 114, 117, 163, 164, 181, 190, 361, 362, 379, 382]. Як результат, сформувалась так звана репродуктивна хірургія, до якої відносяться: гістероскопічні втручання, лапароскопічне видалення міоматозних вузлів у тому числі із застосуванням роботизованих технологій втручання [51, 298, 341], технологія дистанційного руйнування пухлин фокусованим ультразвуком під контролем магнітно-резонансної томографії (МРТкФУЗ), фокусована ультразвукова високої інтенсивності (USgHIFU) хірургія, ендovasкулярна емболізація маткових артерій (ЕМА) [348, 353]. Ці втручання не є радикальними, та високий відсоток вилікуваності жінок із ЛМ, робить їх надзвичайно перспективними в збереженні репродуктивного потенціалу [10, 369]. Гістероскопія у жінок із ЛМ є одночасно діагностичною та лікувальною ендоскопічною операцією, яка застосовується в разі підозри або наявності доведеного субмукозного вузла [264]. Цінність гістерорезектоскопічного втручання полягає у можливості видалення невеликих субмукозних вузлів, поліпів ендометрія; проведенні біопсії, резекції ендометрія, видаленні перегородок порожнини матки тощо [31]. Невщухають дискусії щодо доцільності виконання не радикальних оперативних втручань у жінок із ЛМ у зв'язку із можливістю рецидивування захворювання в постопераційному періоді. Проведений Є.Ф. Кирою та співавторами (2016) аналіз рецидивів ЛМ і стану післяопераційного рубця у пацієток репродуктивного віку після лапароскопічної робот-асистованої міомектомії (n=44) виявив рецидив у 17 пацієток, причому у часовому аспекті відзначено наступне: через 6 місяців – у 4 жінок, через 1 рік – у 8 жінок, через 2 роки – у 5 жінок. У 13 пацієток відмічений ріст одного вузла, у 4 – множинна ЛМ. Авторами зроблено висновок про наявність помірного позитивного зв'язку між ризиком рецидиву та віком пацієнтки, а також кількістю міоматозних вузлів, що видаляються. Інтраопераційно – міометрій в області рубця не стоншений. У 11 пацієток настала вагітність [72]. При УЗД в II триместрі вагітності встановлено, що рубець після міомектомії спроможний. За висновками авторів, робот-асистовану лапароскопічну міомектомію, як і традиційну консервативну міомектомію лапароскопічним доступом, слід розглядати як



ефективний метод органозберігаючого реконструктивно-пластичного лікування ЛМ у пацієнок репродуктивного віку, плануючих реалізацію генеративної функції. До аналогічного заключення дійшли й інші дослідники [394]. Н.В. Косей та співавтори відзначають, що проліферуючі ЛМ мають більшу частоту рецидивів, ніж прості міоми (відповідно 25 і 14,8%) [88]. Аналогічної думки дотримуються й інші дослідники, вказуючи на зв'язок рецидивування із морфотипом пухлини [120, 351]. Більш широкого застосування при орган-зберігаючому лікуванні ЛМ матки в жінок репродуктивного віку набувають магнітно-резонансна спрямована хірургія та фокусована ультразвукова терапія. Автори вказують на високий відсоток вилікуваності без оперативного втручання при ЛМ, що робить їх надзвичайно перспективними в збереженні матки, як репродуктивного органа. Ефективність цих методів лікування залежить від обґрунтованості вибору терапії, віку пацієнтки і клінічної картини захворювання [279, 377]. До новітніх методів репродуктивної органозберігаючої хірургії хворих репродуктивного віку із ЛМ відноситься технологія дистанційного руйнування пухлин фокусованим ультразвуком під контролем магнітно-резонансної томографії (МРТкФУЗ). За даними FDA (Food and Drug Administration, США, цей метод за цілим рядом властивостей перевершує існуючі технології лікування ЛМ. Для покращення результатів цього методу терапії ЛМ автори пропонують внутрішньовенне введення окситоцину перед основною процедурою, що дозволяє ефективно блокувати кровоносні судини міоми, зменшуючи ефект тепловідведення, і тим самим збільшуючи об'єм абляції та покращити місцевий терапевтичний ефект [270]. Перспективність застосування МРТкФУЗ у жінок із невиконаною репродуктивною функцією та ЛМ матки, пояснюється повідомленнями про спонтанні вагітності та народження здорових дітей у жінок, що перенесли МРТкФУЗ, які на момент виконання процедури не мали репродуктивних планів [367]. Методика трансцервікальної радіочастотної абляції міоми матки виявилася високо результативною у жінок із ЛМ та менструальними кровотечами. За даними ретроспективної, одноразової, довгострокової роботи проаналізовано стан 23 жінки з важкими менструальними кровотечами та

міомою. Дослідження проходило в рамках 12-місячного клінічного випробування фіброїдної абляції системою Sonata®, у Мексиці. Встановлено: відсутність хірургічних втручань на матці з приводу рецидиву захворювання протягом перших 3,5 років після лікування. При цьому, на протязі перших 3-х років цей показник становив 100%, а після 4-х та 5-ти років становив  $88,2 \pm 7,8\%$ . Протягом першого року після лікування, вагітність настала у 1 жінки, та завершилася нормальними пологами шляхом планового повторного кесаревого розтину. Авторами зроблено висновки: трансцервікальна радіочастотна абляція за допомогою системи Sonata дала значні тривалі клінічні переваги протягом 5 років з низьким рівнем повторного втручання, та показала безпечність щодо майбутньої гестації [265]. До такого ж висновку прийшли й інші дослідники [313, 377]. Традиційними протипоказаннями для застосування вищевказаних технологій є поєднання ЛМ із злюкисними чи гострими запальними процесами жіночих статевих органів, вагітність, коморбідна патологія: захворювання нирок та печінки в стадіях субкомпенсації, серцево-судинні захворювання з порушеннями ритму та недостатністю кровообігу, деякі некомпенсовані інші стани [31]. Авторами вказується на такі ускладнення МРТ к ФУЗ як незначна запальна реакція, субфебрилітет, локальний опік передньої черевної стінки, нейропатію сідничних нервів [383]. До органозберігаючих, малоінвазивних методів лікування ЛМ відноситься ендovasкулярна емболізація маткових артерій (ЕМА) [10, 220]. З позиції сьогодення відзначається висока ефективність ЕМА: зменшення менорагій на 86-92%, зменшення розмірів матки (МВ) на 40-60%, регрес больового синдрому, що має велике значення репродуктивного здоров'я жінки [2]. Оцінюючи стан імунного гомеостазу жінок після ЕМА за рівнем експресії TGF- $\beta$ , автори [357] прийшли висновку про його відповідність стану пацієнток із пангістеректомією. Вплив ЕМА на репродуктивну функцію пацієнток залишається найбільш дискусійним аспектом проблеми безпечності процедури емболізації [54, 137, 232]. Аналізуючи літературні дані щодо ведення пацієнток із ЛМ та невиконаною репродуктивною функцією, звертає на себе увагу комплексний підхід до вирішення проблеми подолання непліддя. Авторами

вказується на важливість поєданого консервативно-оперативного, чи навпаки, оперативно-консервативного підходу у лікуванні хворих із ЛМ. Необхідність такого поєднання зумовлюється патогенезом пухлинного зростання, коморбідністю захворювання, станом специфічних рецепторів клітин-мішеней, факторів росту, генетичних чинників, тощо [31, 60, 82, 86, 134].

**1.6.2 Консервативне лікування ЛМ, як метод збереження репродуктивного здоров'я.** Гормональна терапія – традиційний метод терапії ЛМ, затверджений клінічним протоколом МОЗ України з гінекологічної допомоги при ЛМ № 582 від 15.12.2003 р. Він включає використання прогестагенів, комбінованих естроген-гестагенових препаратів, антигонадотропінів та аналогів ГнРГ, внутрішньо маткових спіралей, що виділяють гестагени [31, 61, 84, 240, 252, 360]. Підхід до вибору лікувально-профілактичних заходів повинен бути патогенетично обґрунтованим із урахуванням індивідуальних особливостей організму жінки на молекулярно-генетичному рівні, оцінки висхідного стану її організму (спадкова схильність, наявність супутньої екстрагенітальної патології, характеристики репродуктивної функції). Доцільно враховувати вік пацієнтки, в якому діагностовано хворобу, її клінічну форму (проста міома, проліферативного типу) [61, 271, 285]. Урахування багаточисельних етіологічних факторів ризику та патогенетичних механізмів утворення доброякісної пухлини є основним у визначенні комплексного етапного комбінованого лікування ЛМ. За результатами двох останніх Кохрановських оглядів щодо застосуванням рослинних препаратів, автори [85, 259] зробили висновок про відсутність доказів, що підтверджують цілеспрямованість використання рослинних препаратів або інгібіторів ароматази для лікування ЛМ. Проте, за даними наведеними у літературному ревію М.М. Islam та співавторів [286, 286], є підстави вважати, що певна дієта або альтернативні методи лікування, такі як застосування фітокомплексних рослинних препаратів, можуть бути ефективними. Окрім цього, за даними дослідників, деякі синтетичні та природні зв'язки, а також фактори росту в даний час проходять лабораторні дослідження, а дані спостережень свідчать про те, що підвищений рівень споживання фруктів, овочів та продуктів з низьким

вмістом жиру асоціюється із зменшенням ризику розвитку ЛМ [330]. На сьогоднішній день, згідно із затвердженими МОЗ України клінічними протоколами з гінекологічної допомоги при ЛМ, гормональна терапія залишається основою медикаментозного патогенетичного лікування, оскільки спрямована на зменшення системної та локальної дисгормоніємії. При діагностиці простої ЛМ необхідно репродуктивні плани жінки. Якщо пацієнтка з простою ЛМ не планує вагітніти, то їй показано контрольний огляд у гінеколога один раз на рік, а при появі симптомів – частіше. При плануванні вагітності показано медикаментозне лікування комбінованими оральними контрацептивами (КОК) з дієногестом, внутрішньоматковими контрацептивами (ВМК) із левоноргестрелом, прогестенами, блокаторами рецепторів прогестерону, аналогами гонадропінрелізинг-гормону (АГНРГ) згідно з рекомендаціями до застосування [45, 61, 276, 385]. Лише за відсутності ефекту такої категорії пацієнток показана міомектомія [246, 254, 284, 395]. У літературі широко обговорюється поєднання консервативного лікування хворих із симптомною ЛМ агоністами гонадотропін-релізинг-гормону, антагоністами прогестерону перед проведенням орган-зберігаючого оперативного втручання при ЛМ [310]. Ці препарати мають нейтральний профіль безпеки, та застосовуються протягом обмеженого періоду часу, або для циклічного лікування з метою зменшення розміру міоматозних вузлів [94, 95, 230, 266, 272, 333, 388]. В умовах сьогодення більш широкого використання набули антагоністи ГнРГ у лікуванні ЛМ, завдяки відсутності характерного для агоністів ГнРГ ефекту стимуляції надфізіологічного рівня фолікулостимулювального і лютеїнізуючого гормонів, естрадіолу, чим пояснюється більш швидкий початок дії і менший період лікування [55, 240]. У консервативному лікуванні ЛМ використовують також блокатори рецепторів прогестерону, які пригнічують ріст міоми і можуть приводити до її регресії. Одним із таких препаратів є уліпристала ацетат (УА), який діє безпосередньо на рецептори прогестерону в ЛМ, ендометрії, гіпофізі, пригнічує овуляцію, без значущого впливу на рівень продукції естрогенів, пролактину, адренкортикотропного гормону, разом із тим пригнічуючи продукцію ФСГ, ЛГ, що призводить до пригнічення овуляції [112, 157, 168, 254,

273, 277, 280, 194]. Авторами встановлено, уліпристала ацетат сприяє зменшенню об'єму матки і МВ на 33%, що дозволило частіше виконувати лапароскопічні операції на матці [192]. Автори відзначають практичну відсутність ускладнень при терапії цим препаратом [260, 280]. Інші автори підкреслюють, що уліпристала ацетат є не лише ефективним, але й безпечним препаратом для лікування ЛМ [273, 327]. Клінічну ефективність уліпристала ацетату показано в клінічному дослідженні, проведеному у 18 дослідницьких центрах в 4 країнах Європи, до якого входили жінки репродуктивного віку щонайменше з однією ЛМ від 3 до 10 см в діаметрі, розміром матки до 16 тижнів вагітності, рясними менструальними кровотечами, які мали показання до оперативного втручання з приводу міоми матки. Пацієнтки отримали 4 курси тримісячного лікування УА в дозі 10 мг/добу. Після чотирьох курсів лікування частота аменореї склала 90%, об'єм міоми матки зменшився на 72%. Значний і стійкий регрес міоматозних вузлів дозволив відмовитися від хірургічного втручання у частини пацієнток [8, 17, 260]. Молекулярно-біологічні механізми впливу селективних модуляторів рецепторів прогестерону, до яких належить УА, раніше були досліджені переважно *in vitro*, але в останні роки з'явилися роботи, де морфологічні зміни в ЛМ після впливу УА описані на клінічному матеріалі [164, 192, 193, 314]. У роботі G.E. Courtoy та співавторів було вивчено матеріал ЛМ *in vivo* після передопераційної терапії УА. Автори дослідження підкреслюють багатофакторний механізм дії УА:

- 1) стійкий низький рівень проліферації;
- 2) лімітований період апоптозу;
- 3) ремодуляцію екстрацелюлярного матриксу в поєднанні з підвищенням синтезу матричних металлопротеїназ [254].

В ендометрії у більшій частини пацієнток під впливом УА розвиваються зворотні (упродовж декількох тижнів навіть після чотирьох курсів терапії) доброякісні зміни, що отримали назву РАЕС (PRM-associated endometrial changes – зміни ендометрію, асоційовані із застосуванням модуляторів рецепторів прогестерону). Після припинення лікування менструальний цикл зазвичай

відновлюється через 4–5 тижнів. Зменшення об'єму міоми матки після терапії може зберігатися до 6 місяців. Окрім цього, лікування УА зменшує біль, пов'язаний із міомою матки, покращує якість життя жінки [384]. Проте, тривала терапія засобами, що належать до цієї групи, потенційно може бути причиною розвитку гіперплазії ендометрія [4]. На відміну від класичних препаратів, що впливають на рецептори прогестерону, УА модулює активність рецепторів прогестерону епітелію залоз і клітин стромы ендометрію, а не блокує їх активність, як, наприклад, антигестагени [267]. Як наслідок, за умов збереження впливу естрогенів на клітини ендометрію, не розвивається його гіперплазія, а формуються специфічні і зворотні морфологічні його зміни з ознаками змішаного естрогенного (слабко виражена проліферація) і прогестагенного (секреторні зміни) впливу [5, 69]. Сучасні дослідження свідчать, що в майбутньому УА може зайняти самостійну терапевтичну нішу і лягти в основу персоналізованого і органозберігаючого лікування ЛМ, а також, можливо, інших гормонально-залежних захворювань органів жіночої репродуктивної системи. На безпосередньому інгібуванні прогестерону у міометрії і лейоматозних вузлах базується дія іншого селективного модулятора прогестеронових рецепторів – Міфепристона (RU-486) [55]. С. Feng та співавтори (2010) повідомили про ефективність міфепристону в лікуванні міоми матки в дозі від 5 до 50 мг (курс лікування – три місяці) [256]. У подальших дослідженнях доведена ефективність знижених доз мефепристону – 1,0 мг у порівнянні з 2,5 мг міфепристону та 3,75 мг енантону [311]. За даними двох Кохрейновських оглядів, присвячених оцінці ефективності і безпеці модуляторів рецептора прогестерону при лікуванні міоми, були проаналізовані 11 досліджень (n = тисячу двадцятьодин): п'ять досліджень по міфепристону, чотири дослідження по уліпрістала ацетату, два дослідження по азопріснілу. Була відзначена висока ефективність модуляторів рецепторів прогестерону (в тому числі міфепристону) при лікуванні міоми матки. Міфепристон зменшував розміри міоматозних вузлів на 26-74% і приводив до розвитку аменореї в 63-100% випадків матки [357, 364]. За даними R. Liu та співавторів Міфепристон може пригнічувати ріст клітин та індукувати апоптоз більш активно, ніж ORG-31710 та уліпрістала ацетат [312]. У дослідженні

І.Ф. Фаткуллин та співавторів, які спостерігали жінок у віці 24-42 років з інтерстиціальною міомою матки в поєднанні з безпліддям та лапароскопічною міомектомією, було в постопераційному періоді призначено ад'ювантну терапію міфепростоном [201]. Автори вказують, що час настання рецидивів ЛМ у жінок, які отримували після операції міфепростон, склав  $26 \pm 6$  місяці, а у жінок, яким проводилося тільки хірургічне лікування, –  $15 \pm 3$  місяці. Г.А. Савицький та співавтори відзначають ефективність медикаментозної терапії міоми матки за допомогою селективних модуляторів прогестеронових рецепторів, вказують, що тлі їх застосування обсяг міоми зменшувався у 26-74% жінок, що можна порівняти з ефективністю агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону [164, 320]. Базуючись на цьому автори роблять висновок, що міфепростон може бути використаний в якості монотерапії міоми матки, на етапі передопераційної підготовки і в якості протирецидивної терапії після консервативно-пластичних операцій на матці з приводу міоми. Іншими дослідниками вказується на те, що застосування міфепростону полегшує стан пацієнток з міомою матки, зменшуючи вираженість симптомів і покращуючи якість життя [380]. Відзначаючи позитивні ефекти вказаної терапії у жінок із ЛМ, дослідники вважають за необхідне подальше вивчення ефективності та безпечності такої терапії в довгостроковому аспекті [191, 261]. Базуючись на огляді сучасних джерел літератури щодо оптимізації лікування жінок із ЛМ, приходимо до висновку, що найкращі результати отримані при поєднанні консервативно-оперативної тактики ведення пацієнток. А призначення гормональної терапії є методом як лікування, так і профілактики відновлення міоматозного росту.

### **1.7 Значення стану ендометрія жінок із ЛМ для успішності настання вагітності**

Спроможність ендометрія до секреторних трансформацій, як умови нормальної гравідарної здатності, широко обговорюється в репродуктивній медицині [50, 162, 251]. Багатьма дослідниками відзначається маніфестна чи недиагностована його патологія у жінок із ЛМ та непліддям [293]. Патологічне

коло гормонального дисбалансу у жінок із ЛМ супроводжується змінами рецептивності ендометрія, прозапальними перебудовами імунологічного профілю внутрішньої оболонки матки [112, 244]. Структура секреторного ендометрія у здорових жінок репродуктивного включає нейтральну, рецептивну, нерцептивну та рефрактерну фази [187, 214, 224, 378]. Морфофункціональний стан, при якому ендометрій підготовлений до нідації ембріона, отримав назву «вікна імплантації». У природному менструальному циклі воно спостерігається на 6-10-й дні після овуляції, (20-24-й день менструального циклу), проте, у кожної жінки цей процес відбувається індивідуально [22, 237]. Морфологічно в цей період відбуваються зміни ендометріальних епітеліальних клітин, та плазматичних мембран просвітного епітелію, що супроводжуються втрачаютою мікрворсинок, та формуванням куполоподібних випинань – піноподій, на апікальній поверхні клітин. Піноподії візуалізуються за допомогою скануючої електронної мікроскопії (СЕМ) [44, 336]. Автори вказують на три стадії розвитку піноподій: розвиваючі, розвинені та регресуючі. Розвиваючі – з'являються із початком вікна імплантації, представляють собою ектоплазматичні протрузії поверхневих ендометріальних епітеліальних клітин, які супроводжуються зменшенням числа коротких та товстих мікрворсинок; розвинені піноподії – це випинання з максимальною величиною та складчастою структурою, та практично відсутніми мікрворсинкам; регресуючі піноподії – це випинання поверхневих ендометріальних епітеліальних клітин, які завдяки розривам апікальних поверхонь, набувають бокалоподібної форми, а на їх поверхні з'являються кінчики коротких, товстих мікрворсинок [125, 135]. У тканинах секреторного ендометрію перед імплантацією, відбуваються різноманітні морфологічні, клітинні та молекулярні зміни, низка із них є надзвичайно швидкоплинною [147, 337]. Імовірно, це явище зумовлене змінами в конфігурації мікрофіламентів, що містяться у поверхневих відділах клітин [337]. Складна ієрархія підпорядкованості ранніх гестаційних процесів впливу ендокринних, інтракринних, паракринних факторів, зумовлюють інтерес дослідників щодо вивчення тла оптимальної сприйнятливості ендометрію до нідації ембріона, та попередження ранніх ембріональних втрат [157, 162, 295].



Неадекватна реакція залоз і строми ендометрію, зумовлена порушенням співвідношення між рівнем естрогену і прогестерону в крові [1, 31, 53]. Варто зазначити, що неповноцінна секреторна трансформація ендометрію може спорадично спостерігатися й у жінок репродуктивного віку із збереженою репродуктивною функцією. Порушення секреторних перетворень в ендометрії виникають при поєднанні патологічної секреції декількох гормонів. Так, низка дослідників вказують на розвиток вираженої гіперплазії з появою вогнищового аденоматозу у пацієнок з гіперестрогенемією, котрі поєднується із високим рівнем пролактину. Специфічний зв'язок репродуктивної системи та системи гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ підтверджують зміни функціональної активності ЩЗ упродовж різних фаз оваріально-менструального циклу, в період вагітності, після переривання вагітності та при настанні менопаузи [20]. Надзвичайно важким завданням є коректна інтерпретація АІТ як причини (імунологічних чи ендокринних), що спричиняє безплідність у жінок із зазначеною тиреоїдною патологією [114, 352]. Базуючись на даних деяких дослідників з відповідної проблематики, ізольовані імунологічні неендокринні порушення з утворенням органоспецифічних тиреоїдних антитіл у жінок з еутиреозом поступово призводять до руйнації тироцитів та розвитку спочатку субклінічного, а згодом і до маніфестного гіпотиреозу, що належить до ендокринних факторів безпліддя [74, 352]. Останніми роками все більшої уваги набуває дослідження медіаторної взаємодії клітин імунної та нейроендокринної ситсем організму гравідарного ендометрія [342]. Авторами [100] визнається, що цитокіновий баланс є безпосереднім фактором взаємодії трофобласта та децидуальних клітин, тобто тлом для реалізації імунологічної толерантності між організмом матері і плода.

Таким чином, відтворення повноцінності ієрархії центральних та периферичних рівнів регуляції репродуктивної функції жінок із ЛМ у поєднанні із забезпеченням максимальної гармонії у роботі її соматичних, ендокринних, паракринних органів і систем, імунної та рецепторної складових, є запорукою безпечної реалізації фертильності у зазначеного контингенту пацієнтів.

## 1.8 Лейоміома матки та безпліддя, реабілітація дітородної функції

Не дивлячись на значні успіхи сучасної медицини по збереженню природної фертильності жінок із ЛМ, проблема безпліддя у цього контингенту пацієнток є надзвичайно актуальною [50, 178, 207, 234]. Відомі як численні випадки безпечного настання та завершення вагітності у жінок із множинною ЛМ, так і роботи, які вказують на негативну роль ЛМ на фертильність. Автори вказують, що первинне безпліддя у хворих з міомою матки відзначається значно частіше, ніж в популяції – в 18-24% випадків, вторинне – в 25-56%; 15-22% жінок з міомою матки страждають звичним невиношуванням, тобто в 2-3 рази частіше, ніж жінки без міоми [391]. Автори вказують, що у 40-60% жінок з ЛМ виявляється трубно – перитонеальний фактор безпліддя, зовнішній генітальний ендометріоз, синдромом полікістозних яєчників [209]. Це надає проблемі безпліддя при ЛМ мультиморбідності, з лідерством гормонально – імунологічних факторів порушення репродуктивної функції. Частка механічних факторів безпліддя при ЛМ пов'язана із розташуванням вузла: при його локалізації в області вічка маткової труби, відбувається механічне стискання інтерстиціальної частини фалопійової труби, що порушує її прохідність для сперматозоїдів [195]. Підслизове розташування міоматозних вузлів виступає постійним подразнюючим фактором, та за даними авторів, нерідко провокує скорочувальну активність біометрія [115, 236]. Саме з нормалізацією перистальтичної активності матки після консервативної міомектомії О. Yoshino та співавтори пов'язують успішне настання вагітності [391]. Численними дослідниками доведено, що консервативна міомектомія дозволяє відновити репродуктивну функцію у 71% жінок із ЛМ та первинним безпліддям, та у 62,1% – вторинним [113, 142, 160]. При цьому велике значення автори відводять раннім реабілітаційним заходам у прооперованих жінок [182, 197]. Ю.К. Памфамировим та співавторами було проведено ретроспективний аналіз результатів відновлення фертильності у 32 пацієнток прооперованих із діагнозом міома матки через 2-4 роки після операції. Середній вік хворих склав  $35,4 \pm 1,9$  роки. Більшість хворих ( $n=22$ ) були старше 32 років, тобто відносилися до жінок середнього репродуктивного віку. Первинне

безпліддя відзначалося у 18 жінок даної групи, вторинне – у 14 (в анамнезі у 3 з них позаматкова вагітність, у 3 – артифікаційні аборти, у 1 – кесарів розтин. У післяопераційному періоді всі пацієнтки отримували аГн-РГ, КОК. Планування вагітності рекомендувалося через 6 міс при видаленні невеликих міоматозних вузлів, та через рік після видалення вузлів діаметром більше 8 см. У 6 (18,7%) пацієнток після консервативної міомектомії вагітність наступила через 1,5-2 роки, у інших 26 (81,3%), за час спостереження, вагітності в природному циклі не відзначалося [143]. Низький відсоток настання вагітності можливо пов'язаний із злуковим післяопераційним процесом. За даними авторів [70, 208], лапаротомний та лапароскопічний операційні доступи мають різний потенціал до злукоутворення. Схильність до нього залежить від використання протекторних заходів. Так, за даними З.Д. Каримова та співавторів, при лапаротомній КМЕ без бар'єрних засобів злуковий процес відзначається у 28,1%, а при лапароскопічній міомектомії без бар'єрних засобів – у 22,6%. При абдомінальній міомектомії з використанням бар'єрних засобів у 22%, а при лапароскопічна міомектомія з бар'єрними засобами у 15,9%. До аналогічних висновків приходять й інші науковці [256]. Незначний розрив у показниках злукоутворення при лапароскопії та лапаротомії вчені пояснюють особливістю лапароскопічного середовища: створення пневмоперитонеуму призводить до гіпоксії тканин, і як наслідок, прозлукове тло для формування змін в фібринолітичній системі [157]. Заслугує уваги значна частота рецидивів росту міоми у жінок із КМЕ в анамнезі [115]. Дослідники вказують на значення впливу чинників формування лейоміомних вогнищ у жінок репродуктивного віку на процес рецидивування [212]. Найкращі результати відзначаються у жінок із ЛМ без поєднаної патології [211]. Має значення при цьому й оперативний доступ при орган-зберігаючому лікуванні. За даними аналізу, який базувався на даних ультразвукового дослідження, що проводилося протягом 5 років пост оперативного спостереження, частота рецидивів після лапаротомного видалення міом них вузлів варіює від 5,7% до 11,1% [211, 351]. Інші автори вказують набагато вищий показник рецидивування – від 15,4% до 62% [209, 258]. Наразі є повідомлення про зростання частоти

рецидивування росту ЛМ після лапароскопічної міомектомії [231]. У опублікованому Р. С. Brady проспективному рандомізованому дослідженні частоти рецидивів між червеною і лапароскопічною міомектоміями у 81 хворих, при УЗД виявлено часту рецидивів, яка була однаковою в обох групах (27% при лапароскопії і 23% при лапаротомії). Автори відзначають, що при цьому, жодна з жінок з рецидивом міоми не потребувала додаткового хірургічного втручання протягом періоду дослідження [238]. В умовах сьогодення немає однастайності в розумінні впливу міоми матки на процес імплантації ембріона як в до, так і в післяопераційному періоді. Саме тому важливим етапом реалізації права жінок із ЛМ на материнство є допоміжні репродуктивні технології [117]. Дослідженнями В.В. Подольського показано значення розповсюдженості делеційного поліморфізму гена глутатіон-S-трансферази та інсерційно-делеційного поліморфізму гена ангеотензин перетворюючого ферменту, як тла формування безпліддя у жінок ЛМ. Автор відзначає, що в українській популяції комбінація генотипів ID (ACE)/allele (GSTT1)/del (GSTM1) збільшує ризик розвитку безпліддя у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу майже в 13 разів ( $\chi^2=18,52$ ,  $p<0,001$ , OR=12,75 95% CI: 3,72-23,67). У жінок із лейоміомою матки та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи спостерігається при гомозиготному носійстві поліморфного гену фактору некрозу пухлин альфа в тканинах репродуктивних органів, формуються генотипічно обумовлені передумови для виникнення неспецифічної (прозапальної) імунної відповіді та розвиток гіперпластичних процесів ендометрія, що призводять до розладів репродуктивного здоров'я [152, 154]. Навіть настання вагітності у жінок із ЛМ при подоланому безплідді, викликає занепокоєння щодо успішності завершення гестаційного періоду, адже, за висновком автора, умови для плацентарно-ендометріальних порушень починають формуватися ще на догестаційному етапі, супроводжуються в майбутньому експресією в плаценті та ендометрії проліферативного маркера Ki-67 та онкомаркеру p53, що, в свою чергу, призводить до структурних порушень раннього хоріона та плаценти, та створенням незадовільних умов для безпечного

материнства [152]. Відкладення часу дітонародження на більш пізній репродуктивний період вносить свій негативний внесок щодо успішності гестації. У своєму дослідженні автори [160] при вивченні основних клінічних характеристик та репродуктивні результатів 471 пацієнток з безпліддям та ЛМ, які перенесли оперативне втручання на матці з січня 2008 р. по червень 2012 р., відзначили пряму зворотну залежність між діаметром міоматозного вузла та часом настання вагітності: при розмірі міоми до <10 см ( $R_s = 0,095$ ,  $P = 0,039$ ). Дослідниками не виявлено кореляційної залежності між абортивним наслідком закінчення вагітності до проведення КМЕ, типом міомектомічної операції (ендоскопічна чи відкрита), кількістю, розташуванням міоматозних вузлів, проникненням у порожнину, об'єм матки та частотою настання наступної вагітності ( $p > 0,05$ ). Але було відмічено, що розташування міоми може впливати на живонароджуваність після міомектомії ( $R_s = 0,198$ ,  $P = 0,002$ ): при локалізації лейоміоми по передній і задній стінках матки відзначалися більш високі показники живоронародження, ніж при інших локалізаціях ( $p = 0,001$ ). Середній інтервал між міомектомією і вагітністю становив  $16,0 \pm 8,7$  місяців, та не було ніякої різниці між доступом оперативного втручання: лапаротомним ( $17,2 \pm 8,6$  міс.) чи лапароскопічним ( $15,2 \pm 8,8$  міс.) ( $p = 0,102$ ). Інтервал настання вагітності у групі жінок, що народили живих дітей склав  $15,0 \pm 8,4$  міс, а в групі без живонародження –  $18,9 \pm 9,3$  місяців; різниця була значною ( $p = 0,005$ ). Отримані результати дозволили зробити висновок, що вік пацієнтів, розмір лейоміоми і місце розташування, а також інтервал між міомектомією і вагітністю, можуть впливати на частоту настання вагітності і народжуваності після міомектомії, але не оперативний доступ. Заслуговує уваги час планування вагітності після оперативного лікування, що пов'язано з термінами формування морфофункціональної спроможності рубця після операції [108, 111, 285, 325]. На сьогодні не існує чітких даних про динаміку загоєння рани на матці після різних методик міомектомії та додаткових факторів, які впливають на цей процес. Середнім терміном для повноцінної репарації післяопераційної рани на матці визначено час біля двох місяців. У огляді, проведеному по дослідженню впливу

міомектомію на вагітність, А.В. Семеняк та співавтори відзначають, що вагітність наступила протягом першого року після операції [173]. У той же час, існують дані про те, що саме по собі оперативне втручання може призводити до виникнення додаткових анатомо-функціональних змін у репродуктивній системі, в тому числі спричинити зниження оваріального резерву, відповідно порушувати природну фертильність, тому час планування операції доцільно пов'язувати з репродуктивними планами пацієнтки [109, 111, 174, 335]. Лікарями-репродуктологами рекомендується жінкам із зниженим оваріальним резервом та ЛМ наступна етапність збереження репродуктивної функції: спочатку проведення екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та кріоконсервації ембріонів із подальшим їх перенесенням в порожнину матки після оперативного втручання [50, 96, 179]. Неоднозначними виявилися питання впливу гістерорезектоскопічної міомектомії на майбутню рецептивність ендометрія жінок із ЛМ. Якщо одні вчені відзначають значне покращення імплантаційних можливостей ендометрія в циклах ЕКЗ [114, 206], інші навпаки, вказують на значний пошкоджуючий вплив механічної та термічної травм при видаленні підслизових, чи деформуючих порожнину матки інтрамурально-підслизових вузлів, на здатність майбутньої гестаційної перебудови ендометрія [53, 110, 350]. Визнаючи головну роль ендометрія в реалізації наслідків ЕКЗ у жінок із реконструктивно-пластичними операціями на матці [23, 136], репродуктологи для покращення здатності ендометрія до гравідарної перебудови та з метою оптимізації його імплантаційних можливостей, ще до початку програми переносу ембріону, рекомендують наступні методи терапії: схема В.Б. Цхай та співавт. (2016): внутрішньоматкове введення коктейлю, до якого входять преднізолон 30 мг, діоксидин 0,5% розчин 50 мл, метрогіл 5,0 мл, лідаза 32 ОД, антибіотик; на ніч вагінально – свічки «Макмімор», вранці – спринцювання піхви розчином ромашки. На 2-й, 4-й дні терапії: введення внутрішньо маткове введення преднізолону 30 мг та «Інстиллагелю» 6-11 мл. У заднє склепіння вагіни на ніч тампон з 20 мл мазі Вишневського. Коктель на 5-й, 7-й і 9-й дні лікування включає: 50 мл 0,5% розчину діоксидину, 5,0 мл метрогілу, 0,5 мл циклоферону, 32 ОД лідази,

антибіотик, на ніч вагінально вводять свічки «Макмімор», вранці – спринцювання піхви розчином ромашки. На 6-й, 8-й і 10-й дні в/матвводять «Інстиллагель» 6 мл, димексид 5 мл, в заднє склепіння піхви на ніч тампон з 20 мл мазі Вишневського. З 1-го дня лікування призначають «Вобензим» по 5 пігулок тричі на день впродовж 14 днів і циклічну гормональну терапію впродовж 3 місяців [209]. За даними авторів, вагітність настає в 41,54% жінок, а народжують – 36,15% [48, 118]. Не втратила своєї актуальності інші схеми по внутрішньо матковому лаважу, зокрема введення озонованого фізіологічного розчину чи дистильованої води в концентрації 3-5 мкг/мл у поєднанні з внутрішньовенним введенням озонованого фізіологічного розчину (до 2,0-2,5 мг озону на процедуру) [346]. Базуючись на знаннях значення цитокінового дисбалансу у формуванні імунологічної прозапальної спрямованості ендометрія на догравідарному етапі, автори [102, 131, 159, 170] вказують на позитивний ефект від використання цитокінової терапії – рекомбінантного гранулоцит колоніє стимулюючого фактора зростання (G-CSF) – підшкірно в дозі 60 мкг/добу з дня перенесення ембріонів до дня виконання тесту на  $\beta$ -ЛХГ для покращення розвитку трофобласта через активацію проліферації та диференціювання присутніх в ендометрії стовбурових клітин. Аналізуючи стан літератури по покращенню репродуктивного здоров'я жінок із ЛМ, звертає увагу все більш широке використання в технологіях регенераторної терапії збагаченої тромбоцитами плазми. Підвищення повноцінності відновлення тканин матки після реконструктивно-пластичних операцій на матці – одна із методик покращення оксигенації тканин [44]. На відміну від рекомбінантних факторів росту, кожен з яких відповідає за окремий механізм регенерації [21], аутоплазма, що містить тромбоцити, має широкий спектр модулюючих та регулюючих функцій за разунок первинних чинників зростання (таких як тромбоцитарний (PDGF), «сімейство» трансформуючого фактора росту (TGF-R), фактор росту ендотелію судин (VEGF), що сприяють загоєнню і протистоять інфікуванню тканин. Крім чинників зростання, аутоплазма, містить білки плазми – фібриноген, протромбін та ін., які також впливають на процеси регенерації, виступаючи основою для

міграції клітин. У прегравідарній підготовці жінок, які готуються до подолання безпліддя методиками ДРТ застосування тромбоцитарної аутоплазми цікаве тим, що саме аутоплазму рекомендовано використовувати для подолання хронічних запальних процесів тканини екто- і ендодермального походження (епідермальні і сполучні тканини) з застійними явищами, що характеризуються формуванням дифузної або осередкової мононуклеарної інфільтрації. У таких тканинах у наслідок порушення повноцінних проліферативних процесів що завершується репарацією тканин, відбувається вторинне пошкодження (альтерація) тканин, викликане клітинами самого вогнища хронічного запалення, тобто формування хибного замкнутого кола потенціювання запального процесу [21, 185]. Аналізуючи літературні дані по покращенню репродуктивного здоров'я жінок із лейоміомою матки, звертає на себе все більша увага науковців до ролі психосоматичного фактору та стану вегетативного гомеостазу у зміні гормонального стероїдного забезпечення жінок із ЛМ [138, 141, 154, 185]. У роботах С.І. Жук та співавторів (2020) показано, що статеві стероїди (естроген, прогестерон, тестостерон) впливають на поведінку і модулюють нейрональну активність жіночого організму [56]. Автори за сутністю впливу цих сполук на жіночий організм, умовно розділили їх на стресори і адаптогени. За їх даними, найактивнішому гормону – естрадіолу, належить стресова функція, фізіологічно спрямована на процес зростання і розмноження, нездійсненну в умовах спокою. Прогестерону автори відводять роль антистресового гормону – адаптогену [57]. Процес адаптації до стресу контролюється пролактин-кортизоловим зростанням, та при тривалому стресовому навантаженні призводить до розвитку інших порушень, які називаються узагальненим терміном вегетативна дистонія [119]. Важливою та не до кінця вирішеною проблемою у жінок із ЛМ та безпліддям є проблема хронічного тазового болю. За даними авторів, значущості цього захворювання, як медико-соціальної проблеми, надає той факт, що він погано піддається лікуванню та коштовно обходиться як пацієнту так і суспільству в цілому [76]. Хронічний тазовий біль –включає в себе патологічні стани, викликані різними причинами, має тривалість від шести та більше місяців,



локалізується в нижніх відділах живота (нижче пупка), в паховій ділянці та/або промежині, не пов'язаний ні з менструальним циклом, ні з сексуальною активністю. Не маючи чіткого причинно-наслідкового зв'язку з ушкодженням тканин та органів малого тазу, є проявом порушення складних центральних механізмів, що забезпечує йому статус власно захворювання. За даними Козака А.В. та співавт., механізм ноціцепції є результатом співпраці багатьох структур нервової системи, передаючи сигнали від периферійних больових рецепторів до когнітивного усвідомлення болю в вищих відділах мозку. Дисфункція у цій складній системі може призводити до пролонгування болю, та самостійно починає наносити шкоду організму [76, 135]. Як вказує О.В. Воробйова (2012), тривалі негативні емоції, психічне напруження та хронічний стрес формують патогенне тло порушення центральних механізмів регуляції, і як наслідок, формування хронічного больового синдрому, порушення репродуктивного здоров'я жінок [42, 282]. Однією з особливостей синдрому хронічного тазового болю, що виділяє його серед інших гінекологічних захворювань, є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін в організмі, які залежать від соматичної, ендокринної патології та психоемоційного статусу. Різні патологічні процеси, які супроводжують синдром хронічного тазового болю, негативно відображуються на здоров'ї, якості життя жінки та потребують своєчасної медикаментозної корекції. Дані сучасної літератури свідчать про те, що в більшості випадків для стресу будь-якого генезу характерна функціональна гіперпролактинемія. Підвищений вміст пролактину призводить до зменшення синтезу та вивільнення гонадотропінрилізінг – гормону, та зниження чутливості гіпоталамуса до естрогенів. За даними Булавенко О.В. (2012), яєчник-опосередкований гіперпролактиновий вплив призводить до пригнічення гонадотропін залежного синтезу оваріальних стероїдів, знижує чутливість яєчників до екзогенних гонадотропінів, знижує секрецію прогестерону жовтим тілом на 50% [28]. Повноцінність корекції репродуктивного та психосоматичного здоров'я жінки із ЛМ та безпліддям важко уявити без вивчення особливостей її згортальної активності крові, виявлення АФС, адже у теперішній час

антифосфоліпідний синдром (АФС) визначається як симптомокомплекс, що поєднує клінічні ознаки та лабораторні дані: циркуляцію антифосфоліпідних антитіл (АФА) у поєднанні з артеріальними і венозними тромбозами, синдромом втрати плода, імунною тромбоцитопенією і / або неврологічними розладами, які відносяться до найбільш поширених проявів АФС [331]. У жінок із безпліддям та ЛМ дослідники відзначають стресс-індуковану активацію нейроендокринної гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, що призводить до зростання глюкокортикоїдного синтезу та доступності глюкози для метаболічних потреб, метаболічного синдрому та резистентності до інсуліну, вісцерального ожиріння. У свою чергу надлишкова маса тіла асоціюється з великою кількістю психосоматичних розладів, таких як кардіоваскулярні захворювання, діабет, бронхіальна астма, порушення сну, дисфункційні розлади роботи печінки та нирок [243, 281, 392]. На думку багатьох дослідників сьогодення, значний негативний внесок у порушення фертильності жінок відіграють зміни добових ритмів організму жінки, що призводить до напруження, стресу і зриву адаптаційних можливостей організму [26, 300]. Зміни темпів життя сучасної жінки часто супроводжується порушенням часу і тривалості сну, супроводжується зниженням рівня мелатоніну [267, 373]. Мелатонін як центрального, так і периферичного походження забезпечує зв'язок і синхронність ритмів нейроендокринної та репродуктивної системи, адже адекватний його синтез відіграє специфічну роль в дозріванні фолікула і овуляції [25, 26, 267]. Саме завдяки цим властивостям дотація мелатоніна вважається необхідним елементом забезпечення повноцінної прегравідарної підготовки жінок із безпліддям та ЛМ [355]. Підводячи висновки проведеного огляду літературних джерел щодо проблеми відновлення фертильності жінок репродуктивного віку із ЛМ можна зробити висновки, що проблема непліддя – це комплекс розладів багатьох систем організму жінки, який проявляється доброякісним пухлинним процесом матки. Алгоритми реабілітації репродуктивного здоров'я не можуть бути універсальними при цій патології, їх дієвість можлива лише при застосуванні персоніфікованого підходу, підґрунтям для якого є патогенетичні аспекти формування

лейоміоми у кожної конкретно взятої жінки. Лікування жінок із ЛМ потрібно починати з моменту встановлення діагнозу, та якомога раніше, опираючись на анатомо-топографічні особливості пухлини, вік жінки, показники її гормонального гомеостазу, стан соматичного здоров'я, наявність супутньої гінекологічної патології, стану оваріального резерву, генетичних поліморфізмів схильності до безпліддя, репродуктивних планів тощо. Аналіз успішності настання вагітності у жінок прооперованих з приводу ЛМ, вказує на значення оперативної тактики, обраної хірургом, використання протизлукових бар'єрів, повноцінності післяопераційної реабілітації. Велике, якщо не головне, значення в успішності реалізації імплантації у жінок із ЛМ належить ендометрію. То ж бережному відношенню до ендометрія при виконанні оперативних внутрішньоматкових втручань, використання сучасних технологій відновлення ангиогенезу та рецептивності ендометрія у жінок із ЛМ мають вагомий вплив на майбутню успішність гестації. Тому у пацієток репродуктивного віку найбільш актуальним, патогенетично обґрунтованим є комплексний підхід до лікування, що поєднує консервативні та оперативні методи та ад'ювантну терапію.

Аналіз літературних джерел щодо відновлення дітородної функції у жінок із ЛМ із використанням ДРТ, вказує на основні напрямки терапії: цикли ДРТ без попереднього оперативного втручання на матці, цикли ДРТ у прооперованих жінок; цикли ДРТ у жінок після застосування новітніх технологій, та ДРТ у жінок після попередньої консервативної терапії. Та чіткого алгоритму персоніфікованого підходу до визначення найбільш результативних і безпечних методик відновлення фертильності жінок із безпліддям на сьогодні не існує.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн досліджень

Дослідження виконувалось протягом 2015-2019 рр. на клінічних базах кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л.Шупика, в центрі малоінвазивної хірургії ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС та в репродуктивній клініці «МІНІ ЕКЗ» (м. Київ).

У роботі з хворими дотримувалися етичні принципи, що пред'являються Декларацією Хельсінки Усесвітньої медичної асоціації (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000), основні положення «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених ІСН GCP (1996) та Директиви ЄЕС № 609 (1986) і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожна пацієнтка підписувала інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Верифікацію діагнозу лейоміома матки (ЛМ) проводили згідно клінічних протоколів, затверджених МОЗ України, класифікації PALM-COEIN та STEP-W, рекомендованих Міжнародною федерацією гінекології та акушерства (FIGO) [229, 383]. Дослідження були проведені у 5 етапів.

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

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

Усіх жінок II етапу дослідження було розподілено на наступні групи:

2.1 група – 121 пацієнтка із різними варіантами ЛМ і реалізованою РФ;

2.2 група – 100 пацієнток із різними варіантами ЛМ і безпліддям, які проведені з використанням вдосконаленого алгоритму лікування без застосування методів ДРТ, та яких, теж було розподілено на дві підгрупи:

2.2.1 підгрупа – 50 жінок, прооперованих із застосуванням комбінованого (гістеро- лапаро-) доступу та накладенням інтракорпорального безперервного шва на ложі вузла, що видаляється;

2.2.2 підгрупа – 50 жінок, оперованих з використанням тільки лапароскопічного доступу та з методикою екстракорпорального накладення шва на ложі вузла, що видаляється;

2.3 підгрупа – 163 хворих із різними варіантами ЛМ і безпліддям, проведених з використанням вдосконаленого алгоритму та методів ДРТ;

2.К (контрольна) група – 80 соматично і гінекологічно здорових жінок репродуктивного віку.

На III етапі науко-дослідної роботи проводилась проспективна оцінка клінічної ефективності застосування запропонованої вдосконаленого алгоритму лікування із передопераційною терапією та вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування у 100 жінок із безпліддям, які також були розподілені на наступні групи:

3.1 група – 80 безплідних пацієнток, які застосували запропоновану передопераційну терапію та були прооперовані вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування;

3.2 група – 20 безплідних жінок, які не були прооперовані вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування та застосовували тільки запропоновану консервативну терапію.

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

Усі жінки IV етапу наукового дослідження було розподілено на наступні групи та підгрупи (табл. 2.1):

4.1 група – 177 пацієток із різними варіантами ЛМ і безпліддям, проведених з використанням вдосконаленого алгоритму лікування та методів ДРТ;

Контрольну групу 4К – сформували дані медичних карт 72 здорових пацієнток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя.

Таблиця 2.1

### Дизайн дослідження

Фактори безпліддя	Підгрупи Абс.ч	Первинне безпліддя		Вторинне безпліддя	
		20-35 р/ Абс.ч	36-45 р. Абс.ч	20-35 р/ Абс.ч	36-45 р. Абс.ч
Прооперовані пацієнтки n=122 (основна підгрупа 4.1)					
Трубно-періто-неальний фактор (ТПФ)	4.1.1 n= 34	6	13	10	5
ЗГЕ	4.1.2 n= 34	6	10	10	8
Ендокринний фактор (ЕФ)	4.1.3 n=32	5	6	8	13
Матковий фактор (МФ)	4.1.4 n=22	5	5	5	7
Підгрупа порівняння	4.2 n=33	4	6	14	8

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

Протягом всіх етапів дослідження ретро/проспективно отримані результати обстеження жінок були занесені до комп'ютерної бази даних, після чого

проводилась статистична обробка матеріалів дослідження з використанням методів описової та аналітичної біостатистики.

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

Критерії виключення з дослідження: вагітність та лактація, наявність ургентної гінекологічної патології чи гострих запальних процесів будь-якої локалізації на момент дослідження, наявність інфекцій (ВІЛ, сифіліс, гонорея, гепатит, лістеріоз) на момент дослідження, онкопатології будь-якої локалізації, тяжка соматична та органічна патологія ЦНС чи психічні розлади в даний час чи в анамнезі, дисфункціональні кровотечі неясної етіології та рецидивуючі гіперпластичні процеси слизової ендометрію, індекс маси тіла (ІМТ)  $\leq 18$  або  $\geq 40$ ; розмір матки  $\geq 11$ см, кісти яєчників  $\geq 4$  см, наявність вади розвитку матки, несумісної з вагітністю, хворі у віці  $> 45$  років, враховуючи вірогідність розвитку у них синдрому виснажених яєчників і подальші погрішності в обліку даних при відновленні фертильності, хворі, що відмовилися від гормональної терапії в післяопераційному періоді, з супутнім аденоміозом з імунологічним, чоловічим та ідіоматичними факторами безпліддя, яким призначали гормональну терапію естрогеном чи прогестероном протягом останнього місяця до включення у програму дослідження, а також пацієнтки, які відмовилися підписати інформовану згоду на участь в дослідженні, чи ті, які з будь-якої нагоди висловили бажання вийти з програми дослідження на будь-якому її етапі.

## **2.2 Удосконалена організація хірургічного лікування та тактика клінічного супроводу пацієнок з міомою матки репродуктивного віку по типу «fast tract surgery»**

**2.2.1 Методика хірургічного втручання у пацієнок з міомою матки репродуктивного віку.** Хірургічні втручання у пацієнок виконували в межах протоколів МОЗ України, на базі центру малоінвазивної хірургії Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС. Всі ендоскопічні операції (гістеро- і лапароскопії) виконували в центрі малоінвазивної хірургії (стаціонарне відділення), в період першої фази менструального природного/індукованого циклу, під внутрішньовенним наркозом в положенні Тренделенбурга з використанням апаратури фірми «Karl Storz», (Німеччина) за загальноприйнятими рекомендаціями [81].

Гістероскопію пацієнткам виконували, апаратом фірми «Karl Storz», із застосуванням відео монітору Sony, резектоскопа із зовнішнім діаметром 26Ш та помпи із швидкістю подачі рідини – 300 мл/ хв та під тиском – 80-100 мм рт ст Як контрастне середовище використовували стерильний розчин глюкози (5%) в обсязі від 3,0 до 6,5 л на одну маніпуляцію. Оглядали, по стандартній методиці, цервікальний канал, стінки, дно матки, ділянки трубних вічок; оцінювали структуру ендометрію та його відповідність до фаза менструального циклу, визначали, при наявності – локалізацію поліпів/поліповидних утворень ендометрію, розміри і тип субмукозних вузлів порожнини матки. При виявленні патологічних змін ендометрію проводили їх видалення. При зазначенні в анамнезі міомектомії, з проникненням в порожнину матки, особливо детально оглядали стінки і слизову оболонку матки в ділянці рубця та визначали деформацію порожнини матки, наявність дефекту у вигляді заглиблення в товщі м'язу та внутрішньоматкових синехій. У всіх хворих з ЛМ, що страждають на безпліддя, проводили забір ендометрія в другу фазу менструального циклу для подальшого гістологічного дослідження.

Вибір тактики проведення міомектомії: із застосуванням гістеро-/лапароскопії, залежав від клінічної оцінки складності гістероскопічної резекції вузла за рекомендації FIGO [241, 371].



Методика проведення лапароскопічної консервативної міомектомії виконувалися на устаткуванні фірми «Karl Storz» і включала наступні моменти:

- огляд органів малого тазу;
- хромосальпінгоскопію спеціальним розчином;
- видалення міоматозних вузлів, шляхом відсічення, енуклеації, з/без порушення цілісності порожнини матки, з подальшим пошаровим відновленням дефекту стінки матки, шляхом накладання м'язово/ м'язових/ та м'язово/ серозних швів (при проникненні в порожнину матки, накладаються пошарово слизово/ м'язові та м'язово/ серозні шви);
- екстракція макропрепарату (видалений міоматозний вузол) з черевної порожнини;
- гемостаз, санація, дренування черевної порожнини.

При проведенні лапароскопічної міомектомії, для екстракції макропрепарату з черевної порожнини використовувався метод морцеляції (троакарний доступ, морцелятор Штейнера («Karl Storz», Німеччина).

Як шовний матеріал використовували синтетичну розсмоктуючу нитку (Вікріл 1-0). Накладання ендоскопічних швів виконували напівзігнутими голками, використовуючи інтракорпоральну техніку зав'язування вузла.

Ревізію органів малого тазу, проводили за допомогою м'яких зажимів (набір інструментів фірми «ППП-Казань»): оглядали поверхню петель кишкового, печінки, парієтальної очеревини і діафрагми, після цього, за годинниковою стрілкою оглядали очеревину передньо-маткового простору, праву широку маткову зв'язку, праву крижово-маткову зв'язку, очеревину позадіматкового простору, ліву крижово-маткову зв'язку та ліву широку маткову зв'язку, виконували оцінку виразності спайкового процесу, а також наявність/чи відсутність ендометріюїдних вогнищ, ззовні оглядали матку, правий та лівий яєчники з матковими трубами, при цьому оцінювали рухливість, розміри та структуру органів. При наявності ознак кісти/склерополікістозу яєчників проводили їх елекрокаутерізацію, чи резекцію кісти; також за необхідністю,

виконували коагуляцію вогнищ ендометріозу, сальпінго/оваріо/адгезіо/лізіс. Видалений матеріал відправляли на патогістологічне дослідження.

Усі оперативні втручання проводились з використанням комбінованого внутрішньовенного знеболення та ШВЛ із використанням електрохірургічного генератора фірми «Tekno-Medical» (Германія)). З метою післяопераційного знеболення використовувалися ненаркотичні анальгетики.

### 2.2.2 Удосконалена організація надання хірургічного лікування по типу «fast tract surgery» та клінічного супроводу пацієток з міомою матки репродуктивного віку.

Суть удосконалення полягає в наступному: максимальне спрощення та прискорення наступних етапів для пацієтки: звернення – діагностика – хірургічне лікування – реабілітація – вагітність/інфертильність – методи ЕКЗ (які використовується персоналізовано в пре- чи післяопераційному періоді, за наявності пізнього репродуктивного віку та ановуляції, чи ознак зниження овуляторного резерву (рис. 2.1, 2.2)).

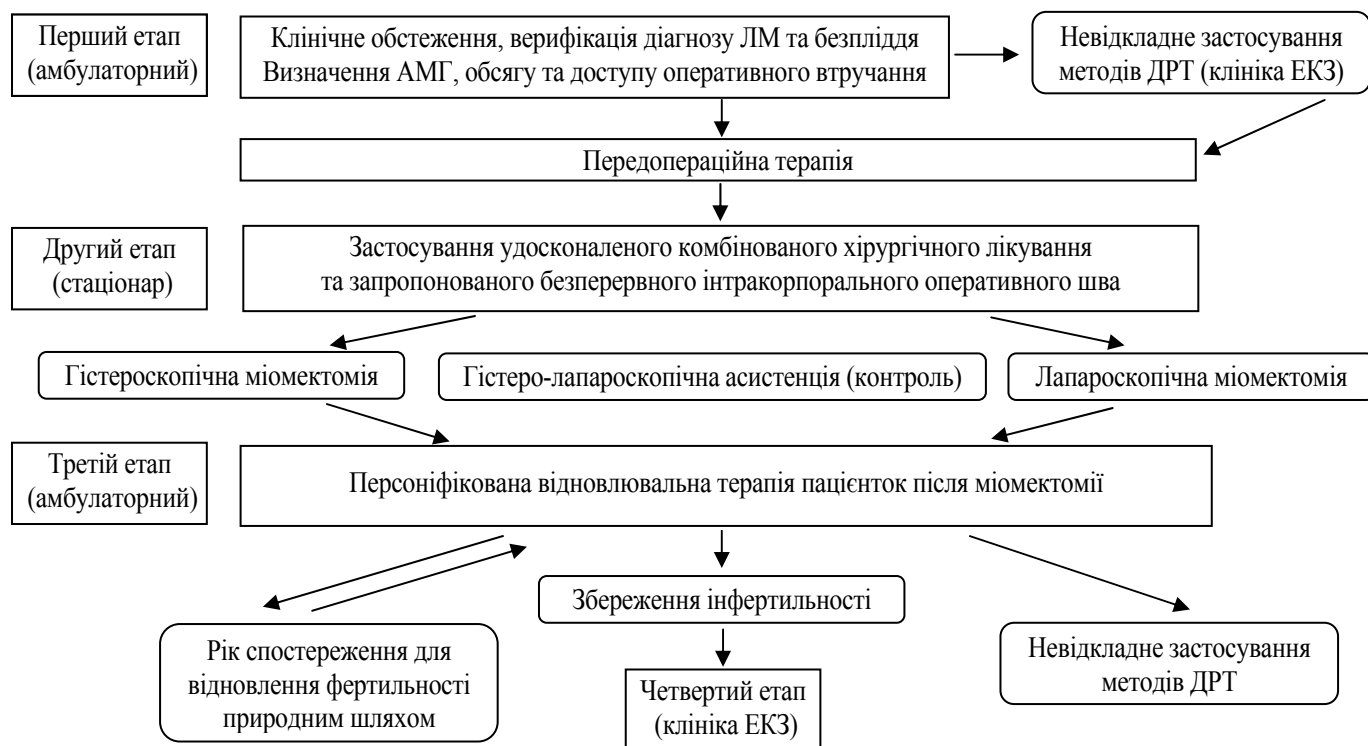


Рис. 2.1. Удосконалена організація надання хірургічного лікування по типу «fast tract surgery» та клінічного супроводу пацієток з безпліддям і ЛМ.

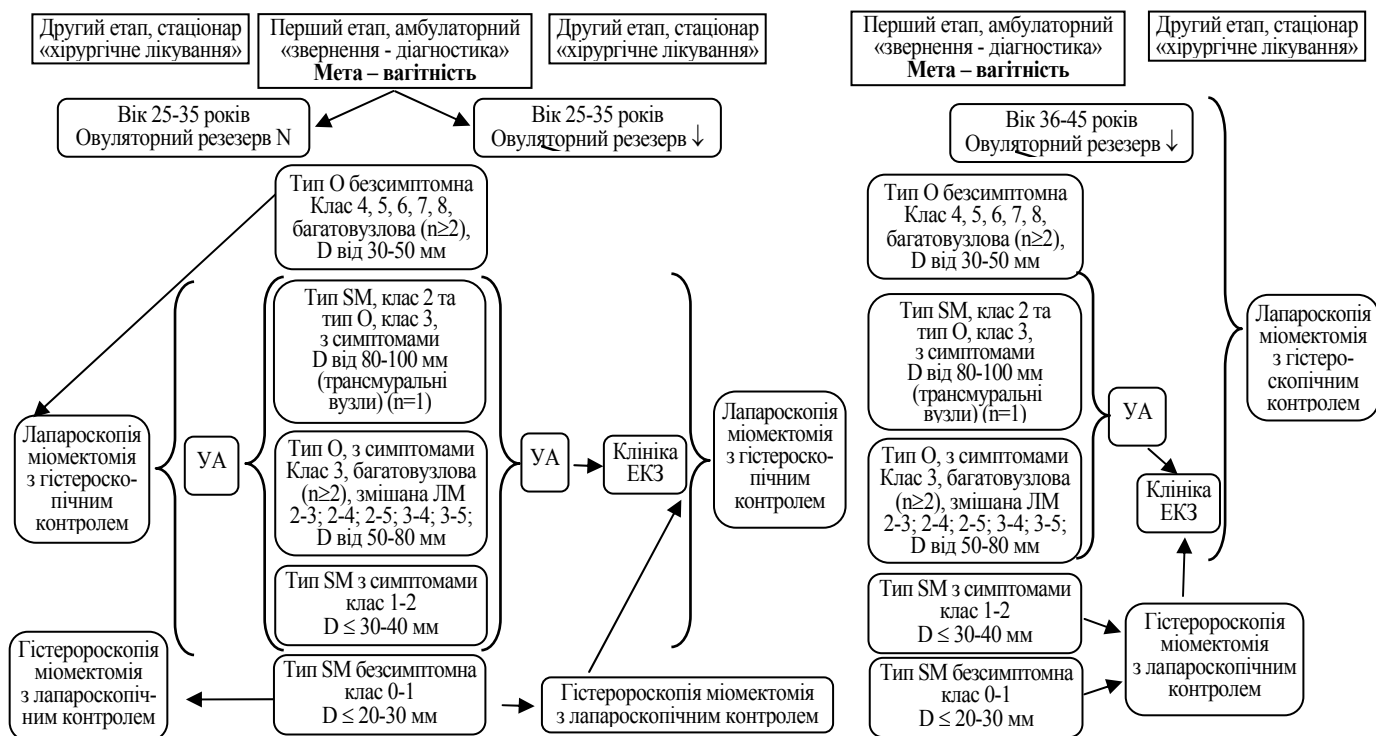


Рис. 2.2. Удосконалений клінічний супровід пацієток з безпліддям та ЛМ раннього та пізнього репродуктивного віку.

Окрім вищевказаного, на першому етапі (звернення – діагностика) пацієтки з субмукозним розташуванням або трансмурального вузла, який деформує порожнину матки, при наявності анемії, отримують в якості препарату передопераційної підготовки уліпристал ацетат (УА) в дозі 5 мг УА + препарат заліза, протягом 1 міс; на другому етапі (хірургічне лікування) проводиться оптимізація оперативного втручання при всіх клінічних випадках міоми, шляхом одночасного застосування гістеро та лапароскопічних методів хірургічного доступу, з можливістю виконання симультанної операції гістерої – лапароскопії у однієї пацієтки, як з лікувальною, так і з діагностичною метою; а на третьому етапі (реабілітація) ми пропонуємо пацієткам в післяопераційному періоді застосування розробленої персоналізованої гормональної корекції гормонально-метаболічних порушень гомеостазу з використанням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) протягом 6 місяців, а потім у контрацептивному режимі до моменту планування настання вагітності.

Перший етап, «звернення – діагностика» – амбулаторний, як правило, здійснюється на базі жіночої консультації, протягом однієї-двох діб. Пацієнтка на цьому етапі проходить передопераційне консультування хірургом-гінекологом, який визначає, на підставі отриманих анамнестичних і клініко-інструментальних даних, наявність показань, оптимальний доступ і обсяг оперативного втручання та безпосередньо приймає участь в операції. Після консультації, пацієнтка направляється до клінічної лабораторії для дообстеження по необхідним лабораторним аналізам, які входять до пакету передопераційного обстеження, згідно локальних та загальноукраїнських клінічних протоколів [199]. Наступним пацієнта оглядає анестезіолог (на другу/третю добу звернення); він вибирає для пацієнта найбільш оптимальний вид анестезії, дає рекомендації щодо передопераційної підготовки. Результати консультації хірурга та огляду анестезіолога, та результати лабораторно-інструментального передопераційного обстеження пацієнтки заносять в єдину електронну клінічну базу медичної організації, де автоматично визначається дата, час та номер операційної зали.

Другий етап – «хірургічне лікування». Вранці, на третій-четвертий день звернення, в день запланованого втручання, на базі стаціонару по типу «fast track surgery», – стаціонару з короткостроковим перебуванням (ХСКП), відбувається госпіталізація пацієнтки на оперативне лікування. Попередньо амбулаторно підготовлену пацієнтку госпіталізують в палату та, через 40 хв. після введення призначеної анестезіологом премедикації, подають до операційної зали, відповідно порядку напередодні встановленому по єдиній електронній базі.

Практично до всіх клінічних випадків міом матки застосовуються ендоскопічні технології органозберігаючих операцій (гістеро-/лапароскопія) (див. рис. 2.2).

Після завершення операції пацієнтку, в ясній свідомості та з адекватним самостійним диханням, транспортують безпосередньо до палати стаціонару. Однак, при наявності показів, після завершення операції, хвору госпіталізують до палати інтенсивної терапії, з метою забезпечення цілодобового моніторинга та індивідуального поста сестри-анестезиста. Після проведеної операції анестезіо-

лог, разом з лікуючим хірургом, призначає пацієнтці післяопераційну терапію, яка відображається, як на матеріальному носії (листок призначень в історії хвороби пацієнтки) так і в електронному вигляді (електронна історія хвороби в єдиній електронній базі як стаціонара так і амбулаторії). В листку призначень детально визначаються рекомендації по раній активізації (повороти лежачи вправо-вліво, підйом та сидіння на ліжку 5-10 хв через 3-4 години та пересування по палаті пацієнтки в супроводі – в середньому через 5-6 годин), в ранній післяопераційний період також проводилась реабілітаційна терапія. Виписка пацієнтів із стаціонару відбувається, за умов відсутності ускладнень, потреби в подальшому парентеральному введенні медикаментів та спроможна самостійно харчуватися, і себе обслуговувати, на 2-3 день після операції.

Третій етап – «реабілітація». На даному етапі хірург-гінеколог, разом з дільничим гінекологом, призначає пацієнтці персоніфіковану післяопераційну реабілітацію, протягом одного робочого дня. Даний процес, здійснюється шляхом інформаційний обміну по єдиній електронній базі, стаціонар-амбулаторна ланка, між оперуючим гінекологом та гінекологом, який буде здійснювати відновлюючу та протирецидивну терапію. Зі сторони гінеколога, який оперував, в день виписки пацієнтки із стаціонару, надається інформація гінекологу амбулаторії, по єдиній електронній базі, щодо перебігу і обсягу оперативного втручання, про наявність/відсутність індивідуальних особливостей пацієнтки та про наявність/відсутність ризиків втрати/збереження фертильної функції; гінеколог амбулаторії, який має доступ до електронної єдиної бази, протягом робочого дня, на підставі аналізу отриманих особистих клінічних даних пацієнтки, по доопераційному обстеженню, по перебігу операції і після оперативного періоду, розробляє персоніфіковану схему реабілітації репродуктивного здоров'я пацієнтки. Таким чином, після оперативного втручання, пацієнтки не старше 38 років, з підтвердженою, відсутністю відхилень в овуляторній функції (тобто відсутність ознак хронічної ановуляції, чи недостатності лютеїнової фази (НЛФ) рекомендовано динамічне спостереження за станом пацієнтки в післяопераційному періоді, для відновлення фертильності природнім шляхом, протягом

12-ти місяців. При наявності наявності ановуляції, чи НЛФ, чи ознак зниження овуляторного резерву пацієнтка направляється на програму ДРТ. Спостереження відбувається шляхом трьох візитів пацієнтки для огляду та УЗД органів малого тазу: через 30, 90 діб та через 6 міс після операції, і дистанційно, завдяки телемедицини, відбувається динамічний аналіз, гінекологом амбулаторної ланки, результатів післяопераційного клініко-лабораторного обстеження. Однак, при наявності показів, запрошення на огляд може відбуватися за потребою.

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

### **2.3 Удосконалений алгоритм проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з міомою матки**

При відсутності бажаної вагітності у пацієнтки протягом року після операції, або необхідно рекомендувати лікування безпліддя шляхом застосування методів ДРТ – четвертий етап.

Пацієнткам зі зниженим овуляторним резервом, особливо старшим 35 років, ЕКЗ застосовується невідкладно, без очікування настання спонтанної вагітності. В даній клінічній ситуації, хірургічне лікування міоми матки, будь якої локалізації, є тільки допоміжним етапом, який підвищує терапевтичний ефект ЕКЗ, яке у таких пацієнок розглядається як безальтернативний метод лікування безпліддя.

У пацієнок з ознаками АІТ та гіпотиреозу, при виявленні антитиреоїдних антитіл необхідно визначити параметри оваріального резерву, при його зниженні та в віці більше 35 років. При зниженні оваріального резерву, ЕКЗ застосовується невідкладно на тлі досягнення еутиреоїдного стану, шляхом замісної гормональної терапії тиреоїдними препаратами, без очікування настання спонтанної вагітності.

Показання до програми ДРТ визначали в пре/післяопераційному періоді на підставі показників оваріального резерву. На 2-4-й день циклу у всіх пацієнток з метою визначення стану оваріального резерву (ОР), досліджували такі показники:

- 1) визначення рівнів антимюллерова гормону (АМГ) в сироватці крові на 2-3-й день менструального циклу (МЦ);
- 2) оцінювалися УЗ параметри яєчників;
- 3) концентрацію гонадотропінів в сироватці крові фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, естрадіолу (Е2) на 2-3-й день МЦ.

Лікування методом ДРТ включало [185, 206]:

- діагностика причин безпліддя в парі;
- контрольована мультифолікулярна стимуляція овуляції;
- моніторинг фолікулогенезу (розвиток фолікулів);
- трансвагінальна пункція фолікулів під контролем УЗД і отримання перiovуляторних фолікулів;
- отримання сперми і підготовка її до інсімінації *in vitro*;
- проведення процедури ІКСІ;
- культивування статевих клітин і ембріонів, встановлення факту запліднення ооцитів і дроблення ембріонів;
- ембріотрансфер (перенесення ембріонів до порожнини матки);
- підтримка посттрансферного періоду;
- діагностика вагітності.

Суть персоніфікованої тактики проведення допоміжних репродуктивних технологій (рис. 2.3) заключається в тому, що тривалість контрольованої мультифолікулярної стимуляції овуляції програмі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), її кратність, дозу та комбінацію по фармгрупам препаратів, що вводяться, визначали на підставі отриманих персоніфікованих клініко-лабораторно-інструментальних даних пацієнтки. «Овуляторна» доза препаратів ХГ складала 5-10 тисяч міжнародних одиниць (МО), визначалася індивідуально і залежала від кількості зростаючих фолікулів і ступеня ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) у цієї пацієнтки.

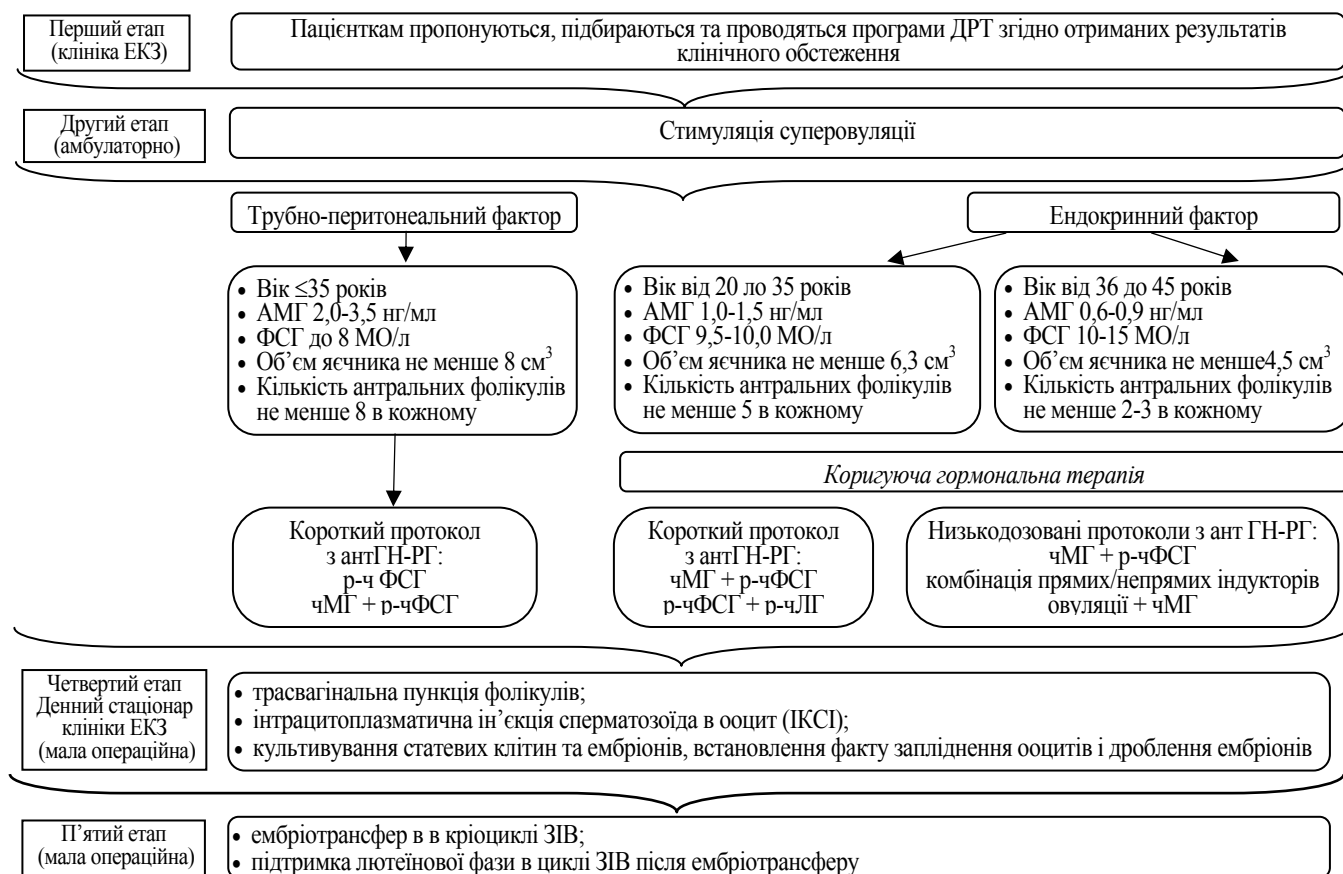


Рис. 2.3. Персоніфікована тактика проведення допоміжних репродуктивних технологій.

Контрольовану мультифолікулярну стимуляцію овуляції (КСО) в програмі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) проводили за короткими протоколами з антагоністами ГнРГ та препаратами групи людського менопаузного гонадотропіна (чМГ), високої ступені очистки – Менопур (компанія Ferring, Нідерланди), в загальній дозі 150-300 МО на добу, рекомбінантних гонадотропінів: рекомбінантного ФСГ (р-ФСГ) («Меріонал», компанія Ferring, Нідерланди/«Гонал-Ф», компанія Merck Serono, Швейцарія), в загальній дозі 250-300 МО на добу, а також рекомбінантного ЛГ («Перговеріс», компанія Merck Serono, Швейцарія) в загальній дозі 150 МО р-ФСГч + 75 МО р-ЛГч на добу. Критеріями адекватності контрольованої стимуляції яєчників, незалежно від використовуваної схеми, являлися: – щоденний приріст концентрації Е2 в сироватці крові на 40-50% в порівнянні з попереднім днем; – щоденне збільшення розмірів домінуючих фолікулів на 2 мм. Призначення «овуляторної» дози ХГ робилося за наявності



наступних умов: – максимальний діаметр домінуючого фолікула за даними УЗД не менше 18 мм; – товщина ендометрія за даними УЗД не менше 9 мм; – концентрація Е2 в сироватці крові пацієнтки не менше 1000 пмоль/л (300-400 пг/мл) з розрахунку на кожен домінуючий фолікул. При відсутності достатнього росту товщини ендометрію призначались препарати групи естрогенів – Прогінова в дозі 2-6 мг на добу. Ультразвуковий моніторинг проводився на 6-7-й день стимуляції, далі – на 10 день.

На пізніх етапах індукованого фолікулогенезу, коли лідируючий фолікул досяг розміру 14 мм, починали введення антагоніста ГнРГ (Цитротид або Оргалутран по 0.25 щоденно) для попередження передчасного викиду ендогенного ЛГ. Тригер фінального дозрівання ооцитів вводився внутрішньом'язово, при наявності в яєчниках хоча б 1 фолікула діаметром 17-20 мм, у вигляді препарату групи ХГ («Хорагон», компанія Ferring, Нідерланди) в дозі 10000 МО. Отримання ооцитів з преовуляторних фолікулів відбувалось після введення тригера фінального дозрівання ооцитів, шляхом транс вагінальної пунції.

Трансвагінальну пункцію яєчників робили через 35-36 годин після введення овуляторної дози хоріонічного гонадотропіну (ХГ) в умовах малої операційної під короткочасним внутрішньовенним наркозом і ультразвуковим контролем. Використовували трансвагінальний датчик, на який щільно фіксували адаптер для прикріплення спеціальної голки. Застосовували голку завдовжки 25 см, із зовнішнім діаметром 1,6 мм, на кінчику якої є ехо-контрастна мітка, видима при проведенні трансвагінального ультразвукового дослідження. На екрані монітора ультразвукового апарату напрям голки визначався пунктирною лінією. Зіставляючи напрям цієї лінії з центром фолікула, робили пункцію фолікула. За допомогою вакуум – відсмоктування (під тиском 150-160 мм водн. ст.) фолікулярна рідина поступала в стерильні пробірки, в яких знаходилося 0,5 мл гепарину.

Отриману фолікулярну рідину передавали ембріологові для ідентифікації ооцитів і подальшого їх запліднення. Аспірована фолікулярна рідина безпосередньо і своєчасно досліджувалась ембріологом.

Ембріотрансфер (ЕТ) відбувався в протоколі кріоциклу (рис. 2.4). На початку кріоциклу ендометрій підготовували шляхом призначення препаратів групи естрогенів – Прогінова (в середній дозі 2-6 мг на добу, з другого дня природного/індукованого МЦ, курсом 13-15 діб, до призначення тригера овуляції) та прогестерону – Утрожестан (в середній в дозі 600 мг на добу вагінально за 3-4 доби до призначення тригера овуляції – препарату ХГ («Хорагон», компанія Ferring, Нідерланди) в дозі 5000 внутрішньом'язово. Хорагон призначали по 5000 МЕза 35 год до ембріотрансфера. Ультразвуковий моніторинг проводився на 5-й день стимуляції, далі – через день. Усім пацієнтам запропоновано перенос одного ембріона на стадії бластоцисти. При відсутності розвитку ембріона перенос відмінявся. Перенесення робили в амбулаторних умовах на гінекологічному кріслі. У разі ускладнень при проходженні катетера, шийку матки фіксували кульовими щипцями. Після перенесення пацієнтка впродовж 2-3-х годин знаходилася під наглядом лікарів в умовах денного стаціонару. За показаннями проводилася госпіталізація.

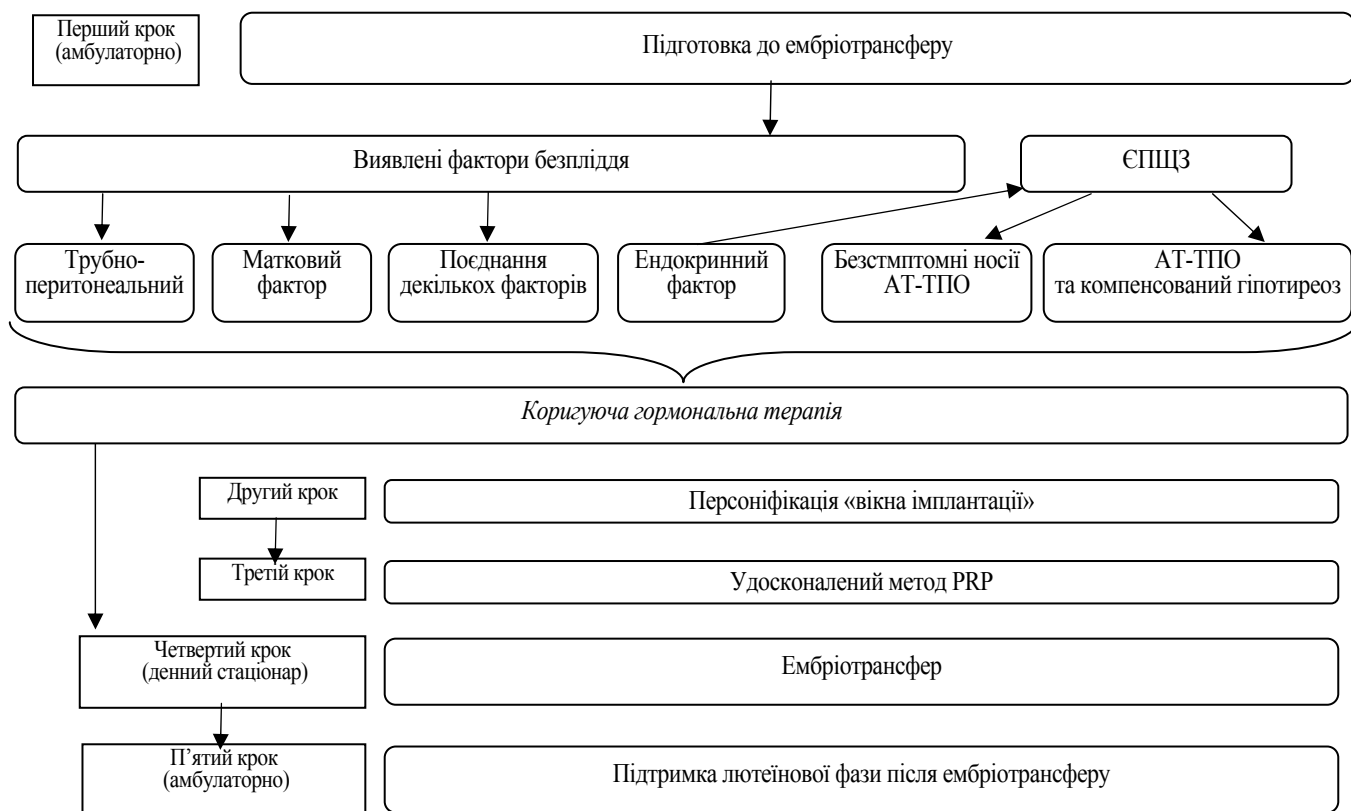


Рис. 2.4. Удосконалений метод проведення ембріотрансферу.

**2.3.1 Техніка виконання удосконаленої методики PRP-терапії.** Різниця в техніках полягає у тому, що у пацієнтки за добу до ЕТ у маніпуляційній кімнаті набирають кров з ліктьової вени за допомогою вакуумтейнера, дають 10-16 хвилин для формування згустку та центрифугують 7 хв. саме при 3.000 об/хв., потім, отриману аутосіроватку крові відбирають об'ємом 2 мл відбирають у 5 мл стерильний шприц та пропускають через разовий мембранний фільтр з порами 0,22 мкм., який насаджується на шприц, до стерильної ємності з 20 мл стерильного фізіологічного розчину, що призводить до розведення у 10 разів аутосіроватки пацієнтки. Таким чином, отриманий розчин аутосіроватки, витримують у 5 хвилин, а потім з допомогою тонкого катетера вводять в порожнину матки и орошають нею ендометрій. Пропускання сироватки в такий спосіб, дозволяє додатково стерилізувати отриману сироватку за рахунок мембранного фільтру з порами 0,22 мкм, який за сертифікатом виробника дозволяє простерилізувати об'єм рідини до 5 мл [206]. Розведення у 10 разів аутосіроватки пацієнтки, призводить до того, що основними її білковими компонентами є альбумін та імуноглобуліни, при цьому, глобули альбуміну розкручений у лінійні молекули. При цьому концентрація глобулінів, аутосіроватці, обробленій удосконаленим методом, у співвідношенні молекулярно вага/молекула на порядок менше ніж альбуміну. Таким чином при обробці поверхні стінок порожнини матки, аутосіворткою, яка була приготовлена за удосконаленою методикою, утворюється шар альбуміну товщиною в одну молекулу (наношар, розміри якого вимірюються у  $10^{-9}$  м), завдяки багаточетровій незворотній адсорбції першими адсорбують молекули альбуміну, які його і формують. Крім того, у молярному відношенні концентрація альбуміну на порядок вища за концентрацію імуноглобулінів, що ще залишились у сироватці. Кінетика адсорбції альбуміну на поверхню також вища за таку у імуноглобулінів, тому для молекул імуноглобулінів не залишається доступних місця для неспецифічної адсорбції, що запобігає формуванню захисними елементами імунної системи матері— імуноглобулінами класу G (IgG), на поверхні ендометрію, розпізнавати ембріони, як чужорідні. Це, в свою чергу, особливо у пацієнток

аутоімунної патологію, зокрема АІТ, суттєво знижує ризик активацією імунної системи матері. Так, як імуноглобуліни класу G (IgG) у перший момент приймають участь у будь-якому контакті з тканинами материнського організму чужерідного по антигенному складу агенту (клітини, тканини, органи чи імпланти), шляхом осідання на поверхні чужерідного агента. Сила утримання поверхнею IgG залежить від наявності на ній центрів розпізнавання (афінних до першого пулу IgG). Утворення афінного зв'язку між поверхнею чужерідного агента і IgG призводить до активації клітинного імунітету материнського організму, який у подальшому проявляється у місцевому асептичному запаленні. Поява білкового шару на поверхні призводить до екранування центрів зв'язування IgG та попереджає активацію імунної відповіді [185].

Таким чином, оброблена вищевказаними методом аутосиворотка матері, особливо з аутоімунною патологією в анамнезі, досягає персоніфікованої адаптації поверхні ендометрію до ембріонів, що нівелює сигнал «свій/чужий» та запобігає їх відторгненню.

**2.3.2 Техніка виконання PRP за стандартною методикою.** Основними показаннями для проведення PRP-терапії за стандартною методикою в ДРТ програмах є :

1. Невідповідність товщини ендометрію дню менструального циклу та на момент імовірного «вікна імплантації  $\leq 7$  мм». При такому показнику шанси на заступлення, чи благополучний перебіг вагітності дуже низькі, тому і використовують PRP-терапію, завдяки якій в слизовій оболонці (ендометрії) матки активуються процеси відновлення та регенерації.

2. Хронічні запальні процеси жіночої репродуктивної системи. PRP-терапію проводять в період ремісії захворювання.

Процедуру PRP-терапії, за стандартною методикою, проводять таким чином: на 5-7-й день стимуляції ендометрію на УЗД оцінюється товщина ендометрію, сама процедура PRP-терапії відбувається на 7-, 9-й та 11-й день програми. У пацієнтки беруть кров з вени (8-20 мл периферичної крові). Пробірку

з кров'ю помішають в центрифугу, де відбувається відділення плазми від інших елементів (з крові видаляють еритроцити і лейкоцити, залишаючи тромбоцити).

Плазму додатково готують (концентрують тромбоцити для отримання збагаченою тромбоцитами плазми, в якій концентрація тромбоцитів в 3-5 разів вища, ніж в периферичній крові). В цілому на це йде не більше 30 хвилин. Далі за допомогою тонкого катетеру аутоплазму вводять в порожнину матки та орошають нею слизову. Процедура не викликає болю, потім проводиться без анестезії. Контроль товщини ендометрію проводиться на УЗД вже через 1-2 дні. Як правило, однієї маніпуляції достатньо для позитивного результату. При необхідності процедуру повторюють. Протипоказами для застосування як стандартної так і удосконаленої PRP-терапію є гострі запальні процеси, інфекційні захворювання, порушення системи згортання крові, вагітність та період лактації.

Підтримку періоду раннього ембріогенезу, в лютеїнову фазу кріоцикла, в проводили з використанням препаратів: «Утрожестан» в середньому (курсом на 17-18 днів від моменту ЕТ, в середній дозі 400-600мг, вагінально ) і «Інжеста 2,5%» (2 ампули зранку одноразово, внутрішньом'язево, курсом на 17-18 днів від моменту ЕТ), «Прогінова» (в середньому по 2-4 мг, по 1-2 табл. x 2 рази на добу, курсом на 17-18 днів від моменту ЕТ, per os). Окрім вищезазначеного, використовувалися препарати в індивідуальному порядку, які впливали на мікроциркуляторне русло та покращували мікрометаболізм клітин ендометрію.

Підтримка періоду раннього ембріогенезу проводилася до моменту здачі крові на рівень  $\beta$ -субодиниці ХГЛ (14-15-й день після перенесення ембріонів). Тест на вагітність вважали позитивним при рівні  $\beta$ -ХГЛ більше 20 МО/л («біохімічна вагітність»).

Ультразвукова діагностика клінічної вагітності проводилася через 21-й день після перенесення ембріонів, після чого визначали подальшу тактику ведення пацієнок. При настанні вагітності проводили скринінг, що дозволяє своєчасно виявити вроджену патологію плода (етапне ультразвукове дослідження (через 10-12 днів після констатації клінічної вагітності, в 19-20 тижнів), генетичний скринінг» ASTRAY» [16, 257].

**2.3.3 Тактика підготовки ооцитів, сперматозоїдів для запліднення та культивування ембріонів для ембіотрансферу в ДРТ.** Вміст пробірок з фолікулярною рідиною, отриманим під час транс вагінальної пункції, переливався в чашки Петрі і вивчався під стереомікроскопом або інвертованим мікроскопом при невеликому збільшенні. Знайдені ооцити поміщали в спеціальне середовище для відмивання, HEPES, що містить буфер, що дозволяє маніпулювати з ооцитами на повітрі без ризику зміни рН в лужну сторону, потім відмивали в культуральному середовищі, після чого оцінювали кількість, якість і міру зрілості ооцитів. Міру зрілості ооциту оцінювали за станом комплексів ооцит-cumulus. Яйцеродний горбок (Cumulus oophorus) є частиною фолікулярного епітелію, що безпосередньо контактує з ооцитом в процесі фолікулогенезу. За морфологічними ознаками ооцити ділили на зрілі, незрілі і дегенеративні. Наявність рихлого Cumulus oophorus, з дисперзією corona radiata, свідчило про зрілість ооциту, ооцит знаходився на стадії метафази другого ділення мейозу (M2), полярне тільце було вже сформоване. У незрілому ооциті клітини corona radiata щільно прилягають до ооциту, «кумуляс» трохи збільшений. Такий ооцит знаходився, як правило, в метафазі першого ділення мейозу (M1), проте формування полярного тільця ще не сталося. Для дегенеративних ооцитів були характерні деформація контурів ооциту, груба зернистість і/або потемніння цитоплазми. В процесі культивування остаточно уточнювалися морфологічні характеристики ооцитів. Отримані преовуляторні ооцити культивувалися ембріологами в спеціальних термостатах при температурі 37 °C при 5% CO<sub>2</sub> в повітрі, в стерильному поживному середовищі Менеза В2. Усі пацієнткам програми ДРТ в цій роботі застосовувався метод інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда в ооцит (ІКСІ). Безпосередньо перед проведенням ембріологічної процедури ІКСІ ооцити очищали від клітин кумулюса за допомогою ферменту гіалуронідази. Після ферментної обробки ооцити відмивали в забуференому середовищі HEPES, не змінюючому рН при роботі на повітрі. Приготування сперми для ІКСІ не відрізняється від такого при стандартній процедурі in vitro fertilisation (IVF). Сперму, отриману шляхом мастурбації, після розрідження, що займає в нормі від

15 до 50 хвилин, двічі центрифугували в поживному середовищі по 7 хвилин при швидкості 1800 обертів за хвилину. Надосадну рідину зливали, і на осад нашарували культуральне середовище (0,5-1,0 мл). Потім пробірки поміщали на 30 хвилин в термостат при 37 °С для проведення флотації – спливання активно рухливих сперматозоїдів. Процедура ІКСІ проводилась в чашці Петрі діаметром 30-60 мм з низькими бортами. На дно чашки поміщали краплі з середовищем, призначеним для роботи з ооцитами і ембріонами в умовах поза інкубатором, окрім цього в чашці формували 1-2 плоских краплі полівінілпіролідону, що уповільнює рух сперматозоїдів. Сама процедура ІКСІ включає декілька етапів:

1. Імобілізація сперматозоїда за допомогою мікроголки.
2. Засмоктування сперматозоїда в голку за допомогою створення негативного тиску у відповідному ін'єкторі.
3. Орієнтація і закріплення ооциту на присоску так, щоб полярне тіло знаходилося в положенні 6 або 12 годин.
4. Прокол ооциту і відсмоктування невеликої кількості ооплазми, що робиться для констатації проникнення голки в ооцит і цілісності мембрани.
5. Ін'єкція сперматозоїда разом з ооплазмою.

Для запліднення отриманих ооцитів, в лунки з останніми по краплях додавали надосадну рідину із сперматозоїдами, що спливли, до досягнення концентрації не менше 100 тисяч активно рухливих сперматозоїдів на один ооцит. На наступну добу після запліднення ооциту, звільнені від *stimulus oophorus* переносили в лунки зі свіжим середовищем, запліднення оцінювали за наявності двох пронуклеусів. Пронуклеуси з'являються, як правило, через 10-19 годин після додавання сперматозоїдів в середовище з ооцитами і зникають через 6-8 годин після появи. Якщо були присутніми обидва пронуклеуси, запліднення вважалось нормальним. Якщо був наявний один або більше двох пронуклеусів, запліднення вважали аномальним. Оцінка якості ембріонів здійснювалася на підставі сукупності наступних параметрів: швидкість дроблення ембріонів, симетричність бластомерів, ступінь цитоплазматичної фрагментації (30%), мультинуклеарність бластомерів. У нашій роботі використовувалася

наступна класифікація якості ембріонів: 1 (А) клас — ембріони з найбільшою швидкістю дроблення, бластомери яких мають регулярну форму, а без'ядерні фрагменти відсутні. Вважається загальновизнаним, що максимальну здатність до імплантації мають саме такі ембріони 2 (В) клас – ембріони з нерівними бластомерами і/або фрагментами цитоплазми, що займають не більше 10% об'єму. 3 (С) клас – ембріони з фрагментацією від 10 до 50%. 4 (D) клас – ембріони з фрагментацією більше 50%. Ембріонами «хорошої якості» вважали ембріони, на другу добу розвитку, на стадії чотирьох і більше бластомерів (48 годин після ТВП), на третю – більше 6 бластомерів, на п'яту добу на стадії бластоцисти. Бластоциста, що має приблизно 150-200 клітин, компактно внутрішню клітинну масу і добре структурований трофктодерм, розцінювалася як «хороша». Ембріони хорошої якості, що дробляться, повинні мати не більше 10% фрагментації. Ембріони, що досягли стадії бластоцисти класифікуються за наступними критеріями.

Стадії розвитку і величина бластоцисти:

- 0 – ембріон не досяг стадії бластоцисти.
- 1 – рання бластоциста, порожнина < 50%/о.
- 2 – рання бластоциста, порожнина 50-80%/о.
- 3 – повна бластоциста, велика порожнина.
- 4 – розширена (expanded) бластоциста.
- 5 – бластоциста, що виходить (hatching).
- 6 – бластоциста, що вийшла (hatched).

Внутрішня клітинна маса (ICM):

- А – багато клітин, розташовані компактно.
- В – декілька клітин, розосереджені.
- С – дуже мало клітин або не визначаються.

Трофктодерма (Trophectoderm): А – велика кількість клітин. В – мала кількість клітин.

Перенесення ембріонів в порожнину матки здійснювали на другу-третю і/або п'яту добу (48-72-120 години) після початку культивування *in vitro* за



допомогою спеціального одноразового катетера типу Edwards – Wallace. Ембріони під мікроскопом поміщали в спеціальний одноразовий катетер і через цервікальний канал вводили в порожнину матки пацієнтки.

## 2.4 Методи дослідження

На першому етапі було проведено ретроспективну оцінку даних історій хвороб по наступним параметрам: соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез: вік появи menarche, характеристика МЦ, наявність супутньої гінекологічної патології, контрацептивний анамнез, особливості статевого життя: з якого віку почалося, початок статевого життя, кількість статевих партнерів, який за рахунком шлюб, відомості про кожну з попередніх вагітностей, перебіг пологів, післяпологового періоду, маса плода; збиралася інформація щодо штучних абортів та перебіг післяабортного періоду, з'ясовували причини невиношування вагітності та терміни самовільних викидні та завмерлих вагітностей, післяопераційного епікризу з описом обсягу проведеного оперативного втручання і результатами гістологічного дослідження видалених органів і тканин [18, 219].

На другому і проспективному етапі комплексне обстеження включало в себе: загально-клінічні, інструментальні, лабораторні, спеціальні та статистичні методи дослідження.

При загальному огляді пацієнтки, об'єктивна оцінка стану пацієнток включала загальне фізикальне обстеження та рутинні гінекологічні методи – огляд в дзеркалах, бімануальне дослідження. Оцінювали тип статури та характер розподілу підшкірно-жирової клітковини, вимірювали зріст і масу тіла пацієнток з наступним обчисленням індексу маси тіла (ІМТ) за загальноприйнятою формулою [270]: маса тіла (кг) / зріст ( $m^2$ ), обчислюючи індекс відносини об'єму талії до об'єму стегон. Величина індексу ОТ/ОС більше 0,83 розцінювали як вісцеральний тип ожиріння. Проводили огляд і пальпацію молочних залоз та визначали наявність/відсутність галактореї. Звертали увагу на виразність оволо-сіння та гіперпігментації гормонально-залежних зон, наявність смуг розтягнення,

акне. Ступінь виразності гірсутизму оцінювали за шкалою Ferriman et Galvvey (2018).

Гінекологічне дослідження включало в себе проведення огляду в дзеркалах, вагінальне бімануального дослідження. При огляді за допомогою дзеркал звертали увагу на стан піхви, наявність ознак запалення слизової оболонки, характер вагінальних виділень, наявність післяпологових/післяоперативних рубців; вивчали стан шийки матки: форму, наявність патологічних процесів (дисплазії, ектопії циліндричного епітелію, цервіцити, лейкоплакії, рубцеві деформації). Під час бімануального дослідження визначали розмір, консистенцію тіла матки та яєчників, їх рухливість, ступінь чутливості при дослідженні. З метою виключення передраку і раку шийки матки проводили забір мазків з поверхні екзо- та ендоцервікса із подальшим дослідженням шляхом ПАП теста із застосуванням рідинної цитології та цитологічної класифікації системи Бетесда, 2001, в незалежній лабораторії "DILLA".

**2.4.1 Лабораторні методи дослідження.** Гормональне дослідження рівнів гіпофізарних і статевих стероїдних гормонів в сироватці крові проводили шляхом забору крові з ліктьової вени у пацієнтки натщесерце, в динаміці природного/індукованого МЦ, з використанням радіоімунологічних та імуноферментних методів дослідження, за стандартними планшетним набором фірми "Biorad" та на імуноферментному аналізаторі фірми "Multiscan", в незалежній лабораторії "DILLA" [134]. Вивчали концентрації наступних гормонів: на 2-3-й день – АМГ, ЛГ, ФСГ та E2, з 20 по 25 день природного або індукованого МЦ – вміст прогестерону, дегідроепіандростерон-сульфату (ДЕА-С), дигідротестостерону (ДГТ) та 17- гідроксипрогестерону (17-ОП), а також індекс вільного тестостерону (ІТ); вміст кортизолу визначали в добовій сечі в вищевказані часові параметри.

Функціональний стан репродуктивної системи оцінювали за оваріальним резервом. Нормальним він вважається при наступних показниках:

- вік до 35 років;
- тривалість менструального циклу – 27-30 днів;

- рівні ФСГ на 2-3 ДМЦ до 8 МО;
- кількість антральних фолікулів розмірами до 5 мм – не менше 5 в кожному яєчнику;
- об'єм яєчника – не менше 8 см<sup>3</sup> ;
- рівні АМГ – не менше 1 нг/мл.

Вкрай низьким показник оваріального резерву вважається:

- рівень ФСГ більше 15 МО/л;
- АМГ – менше 0,1 нг/мл;
- кількості антральних фолікулів – 2 і менше в обох яєчниках.

В практиці користуємось трьома основними показниками: АМГ, ФСГ та кількістю антральних фолікулів. Оцінка функціонального стану щитовидної залози включала дослідження тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (fT4), вільного трийодтироніну (fT3), антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) ТТГ, рівню пролактину (ПРЛ). Динамічну оцінку функції щитовидної залози (ЩЗ) (рівні ТТГ, fT4) перед проведенням стимуляції суперовуляції, в день перенесення ембріонів (ембріотрансфер (ЕТ) в порожнину матки, на 14-15-й день після ЕТ (день визначення «позитивного» результата визначення р-субодиниці хоріогонічного гонадотропіну людини (р ХГЛ) в сироватці крові.

Виявлення урогенітальних інфекцій виконували із використанням тест – систем на основі ПЦР-діагностики в незалежній лабораторії “DILLA”[134]. У основі ПЦР-діагностики лежить визначення наявності в досліджуваному зразку специфічних нуклеїнових кислот, найчастіше дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) [134]. З використанням ПЦР-діагностики проводили ідентифікацію *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* і вірусів (ВПЛ, ВПП, ВПГ2, цитомегаловірус) в незалежній лабораторії “DILLA” [134]. Мікроскопія вагінального мазка: здійснювали після забарвлювання гематокси-ліном-еозином і за Грамом, на світловому мікроскопі типу «Біолам» з використанням імерсійної системи при збільшенні 1350. При дослідженні вагінального мазка, пофарбованого за Грамом, оцінювали стан вагінального епітелію (переважання клітин поверхневих, проміжного або парабазального шарів, наявність

«ключових» клітин), лейкоцитарну реакцію (її наявність, ступінь вираженості, прояв фагоцитозу, його завершеність), склад мікрофлори (кількісна і якісна оцінка за морфотипами і тінкторіальними властивостями).

Для визначення етіології бактеріальних уrogenітальних інфекцій і кількості факультативних анаеробів, у тому числі грибів і лактобацил, проводили розрізнене культуральне бактеріологічне дослідження вагінального відокремлюваного, вмісту цервікального каналу (ЦК) та з уретри з використанням спеціальних живильних середовищ (5% кров'яний агар, середовище Сабуро (для виділення грибів), середовище МРС (для культивування лактобацил) [134].

Наявність хламідіозу (*Chlamidia trachomatis*), уреа – і мікоплазм оцінювали в окремих мазках відокремлюваного секрету ЦК та уретри. Проби для ідентифікації уrogenітальних хламідій і мікоплазм забирали з ЦК спеціальним шпателем на глибині 1-1,5см, заздалегідь видаливши цервікальний слиз стерильним тампоном. Після забору матеріалу шпатель витягували, не стосуючись стінок піхви, і поміщали в стерильну пробірку транспортним середовищем. Діагностика уrogenітального хламідіозу: якісне визначення антигену *Chlamydia* проводили в ендocerвікальних пробах у жінок здійснювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) в незалежній лабораторії “DILLA”[134]. Ідентифікацію і кількісну оцінку уrogenітальних мікоплазм проводили культуральним методом за допомогою тест-системи фірми «Sanofi Diagnostics Pasteur».

Оцінка специфічних імуноглобулінів IgG і IgM до цитомегалавірусу (ЦМВ): виявлення вірусоспецифічних антитіл класу IgG і IgM до ЦМВ в сироватці крові здійснювали за допомогою методу непрямого імуноферментного аналізу згідно прикладеним інструкціям. Використовували тест-систему фірми «Hoffmann La Roche» (Швейцарія) «АНТИ-ЦМВ IgG ІФА ДИА-плюс». Оцінка специфічних імуноглобулінів класу до Herpes Simplex Virus: виявлення вірусоспецифічності антитіл серотипів I і II до Herpes Simplex virus (анти-HSV) в сироватці крові здійснювали за допомогою непрямого імуноферментного методу згідно прикладеним інструкціям. При цьому використовували тест-систему фірми «Hoffmann La Roche» (Швейцарія).

**2.4.2 Інструментальні методи дослідження.** Ехографічну діагностику внутрішніх статевих органів (УЗД) проводили за допомогою ультразвукових апаратів фірми «Canon і 600» та «PHILIPS HD11XE», з використанням трансабдомінального і трансвагінального електронних датчиків з частотою від 6,5 до 10 МГц [16]. Ехографію при первинному обстеженні виконували в ранню фолікулінову фазу циклу, в процесі подальшого спостереження – за показаннями. Отримані дані співставляли з фазою МЦ і гормональним профілем жінки. При дослідженні яєчників враховувалися їх розміри, локалізація, структура, особливо стан фолікулярного апарата (фоллікулометрія) і товщина капсули яєчника на 2-3 день та в динаміці природного/індукованого МЦ. Проводили оцінку ОР шляхом трансвагінального ультразвукового дослідження яєчників з використанням трансвагінального датчика з частотою від 6,5 до 10 МГц у режимах сканування в двомірній сірою шкалою (B-mode). Для кожного яєчника при скануванні в режимі двомірної сірої шкали визначали наступні показники:

- об'єм яєчника, який обчислювали за формулою  $0,5236 \times L \times W \times T$ , де L – поздовжній, W – передньо-задній і T – поперечний розмір яєчника (функція Volume в режимі подвійного вікна);
- кількість антральних фолікулів діаметром 2-10 мм;
- середній діаметр найбільшого фолікула як половину суми його двох перпендикулярних розмірів;

Вивчали стан ендометрію, стан серединного М-ЕХО: його ехогенність, структуру, величину передньо-заднього розміру в динаміці МЦ (природного чи індукованого МЦ). При проведенні УЗД пацієнткам після міомектомії, чи в анамнезі, чи при контролі на момент виписки із стаціонару, чи через 1 міс після оперативного втручання, звертали увагу на уз – ознаки спроможності швів на матці, а також на наявність спайкового процесу. При контрольному УЗД, процес фізіологічного загоєння та спроможності шва після міомектомії характеризує відсутність ехогенних ознак витончення стінки матки та відсутність гематом (анехогенне, аваскулярне утворення) в ділянці післяопераційного рубця на момент виписки із стаціонару та через 1-4 міс після операції. Неспроможність швів на

матці в ехографічній практиці характеризується наступними параметрами: зміна форми, розмірів та контурів матки, наявність дефектів між структурними прошарками матки (ендометріально-м'язевих, м'язево- м'язевих, м'язево-серозних), які при УЗД мають вигляд анехогенних/гетерогенних утворень («ніш»). У випадку запального процесу в ділянці післяопераційного шва, де при УЗД візуалізуються гіперехогенні включення, що характеризують лігатури, утворюються зони обмеженої/зниженої ехогенності до 4-5 мм. Вираженість цих змін достатньо варіабельна, у зв'язку з чим тактика ведення таких пацієнток залежить від клінічної картини [171]. При динамічному спостереженні (в разі відсутності ознак запалення очеревини) визначається поступове зменшення розмірів «ніші» і збільшення товщини маткової стінки. Повна нормалізація товщини стінки відбувається за 2-4 міс. При неспроможності шва в стінці матки на тлі вагітності відбувається збільшення розмірів «ніші», в її просвіт частково може пролабіювати плодове яйце, що робить діагностику цього дефекту легко доступною [16].

Спайкова хвороба при УЗД характеризується порушенням топографічного розташування органів малого таза та черевної порожнини, а також наявністю обмежених анехогенних, ановаскулярних утворень, на тлі яких візуалізуються гіперехогенні, рухливі «лінійно-хвилясті» тканинні структури та «лінійно-ехогенні» зони на межі органів [16].

Обстеження ЩЗ проводили спільно з ендокринолог. За показаннями пацієнткам виконували пункцію ЩЗ. УЗД щитовидної залози (ЩЗ) проводили у всіх пацієнток включених до дослідницьких груп НР. Дослідження проводили за допомогою ультразвукового апаратів фірми «Canon і 600», «PHILIPS HD11XE» з використанням лінійного датчика 7,5 МГц. При ехографії оцінювали положення, обсяг, розміри і структуру ЩЗ. Збільшеним вважався обсяг ЩЗ перевищує 18 мл. При наявності ехографічного вузла (вогнищева локальна, фокальна, дискретна зміна ехогенності та ехоструктури тканини ЩЗ, розміром від 5 мм і більше) визначали його ехогенність (анехогенний, гіпоехогенний, ізоехогенний, чи гіперехогенний), що відображає гістологічну будову його тканини, а також розміри, контури, форму, межі та наявність/васкуляризації [16].

У програмах ДРТ ультразвуковий моніторинг проводиться на початку програми на 2-3 день природного або медикаментозно індукованого МЦ і далі протягом контрольованої мультифолікулярної стимуляції овуляції (КСО). Під час УЗ моніторингу відстежується динаміку зростання ендометрію та фолікулів [185]. Контроль фолікулогенезу (розвитку фолікулів) та товщини ендометрію проводиться на 6 та 10 день КСО. У 6-й день КСО товщина ендометрію становить 6-7 мм, а на 10-й – 10 мм, відповідно. Пацієнткам, у яких, в циклі КСО, ендометрій, чи діаметр фолікулів відставав у розвитку, призначали курс естрогенового праймінгу з використанням препаратів естрадіолу (прогонова, естрофем, дивігель). УЗД діагностику вагітності здійснювали на 21–25-й день після ембріо-трансферу, діагностику серцебиття ембріону на 5-6 тиж вагітності.

Кольорове доплерівське картирування (КДК) використовується для оцінки ефективності консервативного лікування хворих міомою матки [1]. Як критерій використовується індекс резистентності (ІР) кровотоку в маткових артеріях. За даними багатьох дослідників ІР до лікування складає, у середньому, 0,62; після лікування – 0,71. Підвищення ІР після оперативного втручання обумовлене зменшенням об'єму матки. Для оцінки кровотоку застосовувався метод КДК маткових артерій і судин в області рубця на матці. Оцінювалася наявність локусів кровотоку і рівномірність їх розподілу в області енуклеації вузлів. Вимірювався ІР і систоло-діастолічне відношення (СДВ) маткових артерій і судин міометрія в області рубця. Динамічне ультразвукове дослідження робили на 6-у добу після операції і надалі через 1, 3, 6 і 12 місяців. У режимі КДК визначали локалізацію внутрішньопухлинного кровотоку (центральний або периферичний), характер інтенсивності кровотоку (ламінальний або турбулентний). При імпульсно-хвильовій доплерометрії оцінювали криві швидкостей кровоплину артерій, розташованих по периферії і в центрі міоматозних вузлів. Визначали індекс резистентності (ІР), індекс пульсації (ІП) і СДВ в міоматозних вузлах. Визначали також максимальну швидкість артеріального і венозного кровотоку. При диференціальній діагностиці простої і проліферуючої ЛМ використовували клініко-морфологічну характеристику простої і проліферуючої ЛМ [24], а також УЗ-критерії у визна-

ченні клініко-патогенетичного варіанту ЛМ [2]. Допплерографічна картина при простій ЛМ характеризується наявністю периферичного типу кровопостачання пухлини і низькими кількісними показниками внутрішньопухлинного кровотоку. При проліферуючій ЛМ наголошується дифузний тип кровопостачання, інтенсивний, високошвидкісний внутрішньопухлинний кровотік.

Рентгенконтрастну гістеросальпінгографію застосовували для визначення прохідності маткових труб, рельєфу слизових оболонок матки і труб, можливих аномалій і вад розвитку тощо за загальноприйнятими методиками. Оптимальний термін для проведення дослідження з 8 по 14 день МЦ в розрахунку на 28-денний менструальний цикл. Дослідження проводили за умови нормального клінічного аналізу крові, нормальної температури тіла і 1-2 ступеня чистоти вагінального вмісту за стандартною методикою [16]. Рентгенологічне дослідження зони турецького сідла виконували у жінок з порушенням МЦ для виключення органічних змін гіпофіза [3]. Дослідження виконували на апараті «Siemens VD-SX» в бічній проекції на відстані 1 м або 60-80 см (для прицільних рентгенограм). Магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку проводили в разі підозріння на наявність аденоми гіпофіза [34].

**2.4.3 Імуногістохімічні та морфологічні методи дослідження.** Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) проводили за стандартною методикою [279] з використанням серійних парафінових зрізів товщиною 4-5 мкм, розміщених на адгезивних стеклах, які були покриті полізіном («Menzel-Glaser», Німеччина) і реактивів компанії DAKO.

ІГХ панель включала у собі наступні антитіла: CD68 (Клон PG-M1, розведення 1:50), Anti-IL1 antibody [AS5] (ab17281), Anti-IL2 antibody [EPR2780] (ab92381), Anti-IL6 antibody (ab6672), TNF- $\alpha$  (Clone 28401.111). Система візуалізації EnVision™ FLEX +, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнері фірми DAKO. Під час ІГХ дослідження оцінювались наступні маркери: CD68 Macrophage виробництва Diagnostic Biosystems (США), підтвердження наявності запального процесу та участі в ньому макрофагів. IL-1 (інтерлейкін 1, ІЛ-1 виробництва Abscam (Великобританія) – прозапальний цитокін, є основним медіатором



запальних реакцій, посилює проліферацію фібробластів, багато ефектів опосередковує у синергізмі з ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6; підтвердження участі даного цитокіну у спайкоутворенні.

**2.4.4. Статистичні методи досліджень.** Для обробки даних скористалися стандартні статистичні методи багатовимірного математичного аналізу — параметричної і непараметричної статистики, виконували обчислення середньої арифметичної ( $\bar{x}$ ) вибірки; стандартного відхилення ( $s$ ). При порівнянні даних різних клінічних груп з метою виявлення статистичних відмінностей по тому або іншому показнику застосували розрахунки t-критерія Ст'юдента для середніх значень двох груп з обчисленням вірогідності помилки ( $p$ ); для кількісних ознак, що не задовольняють умовам нормального розподілу, непараметричні методи статистичного аналізу Манна–Уїтні [129]. Залежність частоти рецидиву від тих або інших чинників визначали методом множинної регресії. Відмінність між значеннями вважали статистично значимою при  $p < 0,05$  [129].

## РОЗДІЛ 3

### РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

#### 3.1 Клінічна характеристика пацієнток

З метою визначення взаємозалежних і незалежних прогностичних факторів виникнення безпліддя у пацієнток на тлі лейоміома матки (ЛМ), а також уточнення можливих причин її розвитку, нами проведений аналіз анамнезу за наступними параметрами: паритет, спадковість, екстрагенітальна захворюваність, генітальна патологія (верифікація діагнозу ЛМ), частота та структура оперативних втручань, особливості реалізації репродуктивної функції.

Нами проведено ретроспективний аналіз 378 медичних карт за період 2015-2019 рр. Усі жінки були розподілені у наступні групи: 1.1 група – 177 пацієнток із ЛМ та безпліддям; 1.2 група – 121 жінка із ЛМ та реалізованою репродуктивною функцією; 1.К група – 80 здорових фертильних пацієнток репродуктивного віку.

Усі пацієнтки зверталися за медичною допомогою на клінічні бази кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО імені П.Л.Шупика і Науково-практичного центру профілактичної і клінічної медицини Державного управління справами м. Києва, а також в репродуктивну клініку «МІНІ ЕКЗ» (м.Київ). Жінки підписували інформаційну згоду для участі у наших наукових дослідженнях.

При оцінці провідних медико-соціальних аспектів, звертає на себе увагу, що серед пацієнток 1.1 групи встановлено, що 67 жінок із 177 (38,0%) працювали на керівних посадах в різних сферах; 37 (20,9%) – були домогосподарками, а інші – 73 (41,1%) жінок відносилися до власників бізнесу чи до топ менеджменту у сфері бізнесу. При порівнянні поміж собою отриманих даних, від осіб дослідницького контингенту, можна визначити, що безплідні пацієнтки з ЛМ в 174 (98,1%) випадках мали досить тривалий безперервний трудовий стаж і високий соціальний статус. З огляду на вищевказане, було проведене більш детальне опитування жінок 1.1 групи дослідження, яке визначило, що майже

третина з них 59 (34%), усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік.

З анамнезу життя не були виявлені будь-які професійні шкідливості, чи відомості про важку фізичну працю, незадовільні матеріально-побутові умови в дитячому віці та в період статевого дозрівання. Серед жінок з 1.1 та 1.2 груп дослідження – 110 (37,0%) народилися в сім'ї як перша або єдина дитина; старший вік батьків на час народження виявлявся у 84 (28,1%) випадках. Серед всього дослідницького контингенту, в анамнезі близьких родичів зустрічалися: бронхіальна астма – у 57 (15,1%); серцево-судинні захворювання – у 80 (21,1%) пацієнток. Онкологічні захворювання виявлені в сімейному анамнезі у 8 (12,0%) хворих. Аналіз особливостей сімейного анамнезу безплідних пацієнток з ЛМ, при порівнянні з отриманими результатами 1.2 та 1.К групи, показав, що захворювання статевої системи, у родичів жіночої статі першої лінії спадковості, (порушення менструального циклу, ендометріоз, гіперпластичні процеси ендометрію, доброякісні пухлини яєчників та матки) спостерігалися у них частіше: 47,1%, 23,2% та у 11,1% осіб, як і ускладнення вагітності у матері (пreekлампсія, інфекційні захворювання, травми та ін.) – 36,9%, 28,1% і у 12,0%, відповідно до груп. Найбільш поширеною екстрагенітальною патологією, у близьких родичів безплідних пацієнток, при порівнянні з отриманими даними 1.2 та 1.к груп, були захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) у 32,2%, 30,7% і 10,1% та цукровий діабет у 15,9%, 9,9% та 5,1%; пацієнток відповідно до груп.

Отже, преморбідний фон, у безплідних пацієнток з ЛМ, обтяжений генетичними факторами, які призводять до формування аутоімунних захворювань ендокринної системи та до дефектів молекул апоптозу (Fas та Fas L) в клітинах тімусу, і аналогічних дефектів на периферії (Fas – Fas L, CD152) на Т клітинах, що також відіграє патогенетичну роль як в розвитку безпліддя, так і ЛМ у даного контингенту хворих, що також відмічають деякі автори [20, 270].

Аналізуючи анамнез пацієнтів груп дослідження, що включає в себе інформацію про перенесені інфекції в дитячому віці та в період статевого дозрівання, не було виявлено жодних відхилень від загальної популяційної

норми: вітряна віспа зустрічалася у 37,1%; 32,2% і 10,1%; кір – у 23,2%, 18,2% і 5,1%; краснуха – у 18,9%; 15,1% і 5,1%; епідемічний паротит – у 19,2%; 16,1% і 5,9% осіб, відповідно по групам. З огляду на вищевказане, можна констатувати, що пацієнтки з ЛМ, в період становлення менструальної та репродуктивної функцій, мали обтяжений інфекційний анамнез. За вітчизняними та зарубіжними літературними даними [36, 279], серед факторів, що патогенно впливають на ланки гормонального гомеостазу регулятивної вісі гіпофіз-гіпоталамус – яєчники – матка, провідну роль відіграють інфекційні агенти (віруси), які призводять, як до молекулярної мімікрії, так і до прямого ураження тканин, що можливо заклало патогенетичну основу розвитку ЛМ та в подальшому безпліддя у цих хворих.

Враховуючи значимість віку, як одного з факторів, що впливають на функціональний стан репродуктивної системи жінки та вважаючи на отримані результати опитування жінок 1.1 групи, за якими було визначено, що більше третини з них (43%), усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік, ми дослідили віковий склад когорти безплідних пацієнток з ЛМ та порівняли з даними фертильних пацієнток контрольних груп (табл. 3.1).

Як видно з таблиці 3.1, серед контингенту груп дослідження 31,2% пацієнток були у віці до 30 років, вік від 31 до 35 років мали 29,0% жінок; у пізньому репродуктивному віці були 40,2% пацієнток. Середній вік усіх пацієнток склав  $34,7 \pm 2,6$  років.

Згідно з результатами проведеного дослідження, трошки більше половини – 89 (50,2%) безплідних пацієнток з ЛМ з 177 були у пізньому репродуктивному віці (36-45 років) порівняно з фертильними жінками з ЛМ 1.2 групи, в якій переважали жінки активного репродуктивного віку (від 20 до 35 років) – 96 з 121 (79,2%). Однак, чітко прослідковується тенденція до «омолодження» пацієнток з ЛМ, з одного боку, і планування вагітності у пізньому репродуктивному віці, з іншого, про що свідчить аналіз вікових показників обстежених пацієнток.

Переважання серед безплідних пацієнток з ЛМ, жінок пізнього репродуктивного віку, викликало інтерес, що до вивчення їх соматичного здоров'я у порівнянні з фертильними жінками з/без ЛМ [54, 288].

Таблиця 3.1

**Вік обстежених жінок (абс., %)**

Групи	1.1 група n=177 (100%)			1.2 група n=121 (100%)			1.К група n=80 (100%)		
Вік, роки	20-25	26-30	31-35	20-25	26-30	31-35	20-25	26-30	31-35
абс., %	6 3,4%**	28 15,8%	54 30,6%**	7 5,7%**	50 41,3%***	39 32,2%**	12 15,0%	15 18,7%	15 18,7%
Вік, роки	36-40	41-44	≥45	36-40	41-44	≥45	36-40	41-44	≥45
абс., %	53 30,0%*	23 12,9%*	13 7,3%**	12 9,9%*	9 7,4%**	4 3,3%***	15 18,7%	13 16,2%	10 12,5%

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Аналіз даних соматичного анамнезу виявив, що екстрагенітальна патологія була виявлена у 270 (71,5%) з 378 хворих. Соматично здоровими себе вважали 28,5% жінок з усіх груп. Серед обстеженого контингенту пацієнток з ЛМ, у когорті пацієнток пізнього репродуктивного віку (36-45 рр.), супутня соматична патологія зустрічається на 10,8% частіше, ніж серед жінок активного відповідно репродуктивного віку (20-35 рр.) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Аналіз соматичної патології (абс., %)**

Вік (роки)	1.1 група n=177	1.2 група n=121	1.К група n=80
ЗССС (n=270 (100%)), 49 (18,4%)			
20-35 n=19 (38,7%)	10 (20,4%)**	6 (12,2%)*	3 (6,1%)
36-40 n= 30 (61,3%)	17 (34,8%***)	10 (20,4%)**	3 (6,1%)
Сумарно n=49 (100%)	27 (55,2%***)	16 (32,6%)**	6 (12,2%)
Ендокринні захворювання (n=270 (100%)), 58 (21,4%) -			
20-35 n= 22 (38,0%)	10 (17,2%***)	8 (13,7%)**	4 (7,0%)

Продовження табл. 3.2

Вік (роки)	1.1 група n=177	1.2 група n=121	1.К група n=80
36-40 n= 36 (62,0%)	18 (31,0%)**	13 (22,4%)*	5 (8,6%)
Сумарно n= 58 (100%)	28 (48,2%***)	21 (36,1%)**	9 (15,6%)
Патологія органів травлення (n=270 (100%)), 30 (11,2%)			
20-35 n= 14 (46, 6%)	7 (23,3%)**	5 (16,6%)*	2 (6,7%)
36-40 n= 16 (53, 4%)	8 (26,6%)**	5 (16,6%)*	3 (10,0%)
Сумарно n= 30 (100%)	15 (50,0%)**	10 (33,3%)*	5 (16,7%)
Захворювання органів дихання (n=270 (100%)), 30 (11,2%)			
20-35 n= 14 (46, 6%)	6 (20,0%)**	6 (20,0%)*	2 (6,7%)
36-40 n= 16 (53, 4%)	7 (23,3%)**	6 (20,0%)*	3 (10,0%)
Сумарно n= 30 (100%)	13 (43,3%)**	12 (40,0%)*	5 (16,7%)
Патологія нирок та сечового міхура (n=270 (100%)), 41 (15,2%)			
20-35 n=16 (38,0%)	6 (14,2%)**	5 (11,9%)**	5 (11,9%)
36-40 n=28 (61,9%)	12 (28,5%)**	11 (21,5%)**	5 (11,9%)
Сумарно n=42 (100%)	18 (42,8%)**	14 (33,4%)*	10 (23,8%)
Системні колагенози (n=270 (100%)), 20 (7,5%)			
20-35 n = 7 (35,0%)	5 (25,0%)	2 (10,0%)	-
36-40 n= 13 (65,0%)	10 (50,0%)	3 (15,0%)	-
Сумарно n= 20 (100%)	15 (75,0%)	5 (25,0%)	-

## Продовження табл. 3.2

Вік (роки)	1.1 група n=177	1.2 група n=121	1.К група n=80
Дизметаболичні порушення (n=270 (100%)), 41 (15,2%)			
20-35 n=19 (46,4%)	9 (21,9%)*	5 (12,2%)	5 (12,2%)
36-40 n=25 (53,7%)	10 (24,4%)**	7 (17,1%)*	5 (12,2%)
Сумарно n= 41 (100%)	19 (46,4%)**	12 (29,2%)*	10 (24,4%)
Сумарно	1.1	1.2	1.К
20-35 n=120 (44, 6%)	53 (19,6%)**	46 (17,1%)*	21 (7,9%)
36-40 n=150 (55, 4%)	82 (30,3%)**	44 (16,3%)*	24 (8,8%)
Сумарно n= 270 (100%)	135 (50,0%)**	90 (33,4%)*	45 (16,7%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Як видно з вищевказаних результатів, викладених в табл. 3.2, що серед 270 (100%) жінок із соматичною захворюваністю, у пацієток з ЛМ (1.1 та 1.2) найбільший відсоток соматичної патології – 135 (50,0%); 90 (18,5%) та 45 (31,5%) відповідно по групах, а також серед них, найбільше анамнез був обтяжений у пацієток пізнього продуктивного віку (36-45 рр.) – 82 (30,3%), 44 (16,3%), 24 (8,8%), відповідно по групах. Саме серед пацієток даної вікової когорти спостерігалось декілька видів соматичних захворювань у одної особи в анамнезі, порівняно з 1.К групою, у 17,2% та у 12,1%, відповідно по групах, що могло чинити негативний вплив на стан їх репродуктивного здоров'я [57, 309].

При проведенні аналізу соматичного статусу жінок досліджуваних груп, нами відмічено, що системні колагенози (6,0%) зустрічаються тільки серед хворих з ЛМ, можливо вони є фоном для розвитку ЛМ, так як, з наукових літературних джерел відомо про патологічний вплив системних колагенозів на репродуктивну систему жінки [58, 314]. Найпоширенішими порушеннями соматичного здоров'я, серед пацієток трьох груп дослідження, виявилися ендокринні

захворювання – 58 (21,4%), захворювання серцево-судинної системи – 49 (18,4%) та патологія нирок і сечового міхура – 41 (15,2%). Хвороби органів травлення та органів дихання, у обстеженого контингенту, зустрічалася з однаковою частотою – 30 (11,2%).

У структурі соматичної патології, найбільш характерним для безплідних хворих з ЛМ матки, була наявність в анамнезі високого відсотка дизметаболических порушень – 19 (46,4%), при чому, майже, з однаковою частотою як в активному, так і в пізньому репродуктивному віці – 9 (21,9%) та 10 (24,4%), порівняно з 1.2 та 1.К групами. Відсоток метаболічних порушень у пацієток 1.1 групи також перевищував показники групи 1.2 та 1.К – 19 (46,4%); 12 (29,2%) та 10 (24,4%) відповідно. У структурі дизметаболических порушень – 41 (15,2%) (від 270 (100%)): спостерігались : метаболічний синдром 14 (33,3% ), в тому числі інсулін резистентність 6 (43,0%), цукровий діабет II типу (28,5%) та ожиріння – у 28,5%, які мали місце у безплідних пацієток 1.1. групи.

Звертає на себе увагу, що найбільш високий відсоток ендокринної патології, спостерігається саме в групі безплідних пацієток з ЛМ – 28 (48,2%), в порівнянні з показниками групи фертильних жінок – 21 (36,1%) жінок з ЛМ та 1.К групи – 9 (15,6%). В нозології ендокринної патології, саме у безплідних пацієток з ЛМ найчастіше спостерігалися аутоімунний тиреоїдит (АІТ – 71,4%), синдром гіперпролактинемії – (21,4%), змішаного типу гіперандрогенії – (7,2%), в порівнянні з 1.2 та 1.К групами – АІТ-47,0% та 45,0%, синдром гіперпролактинемії – 29,0% та 32,0%, змішаного типу гіперандрогенії – 24,0% та 23,0%, відповідно до груп. Висока питома вага ендокринної патології відіграє суттєву роль в патогенезі розвитку безпліддя у пацієток з ЛМ, так як є одним з предикторів зниження функції яєчників та розвитком у цих пацієток резистентності прогестеронових та естрогенових рецепторів ендометрію [88, 314].

За даними різних дослідників [171, 314], аутоімунна патологія щитовидної залози (ЩЗ) призводить до безпліддя, шляхом зниження чутливості яєчників до гонадотропінів, знижується рівень тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну і відповідно, зростає чутливість рецепторів до естрогенів, виникає відносний дефіцит прогестерону, підвищенню рівня зв'язуючих статеві гормони глобулінів, підви-



щенню вмісту естрогенів в плазмі в усіх фазах менструального циклу у 2-3 рази за норму, порушенню периферичного метаболізму естрогенів а саме, перехід естрадіолу в естрон. Цей процес призводить до зміни секреції гонадотропнів і виникнення ановуляції [185, 317]. У жінок з ЛМ, особливо при порушенні репродуктивної функції, часто важко визначити пріоритетну роль самої міоми або супутньої патології в патогенезі розвитку безпліддя [206, 342]. Аналізуючи отримані дані, що стосуються гінекологічного анамнезу обстежених пацієнток, ми виділяли ті захворювання і ускладнення, які могли б вплинути на стан репродуктивної функції обстежених хворих (запальні захворювання геніталій, ендометріоз, а також ендокринні порушення у репродуктивній системі. Результати дослідження показали значну обтяженість преморбідного фону у обстеженого контингенту, тому констатується невідповідність кількості клінічних випадків супутньої гінекологічної патології 456 (100%) кількості осіб, які входять в дослідницький контингент груп 1.1,1.2 та 1.К, так як у однієї пацієнтки спостерігається декілька гінекологічних захворювань.

Аналізуючи отримані результати, що до структури гінекологічних захворювань з пацієнтів груп дослідження, було виявлено, що найпоширенішою гінекологічною патологією у обстежених жінок трьох груп дослідження були: порушення менструальної функції – 130 (28,5%) та гіперпластичні процеси ендометрію – у 136 (29,9%), а кісти яєчників – у 56 (12,2%), і ендометріоз різної локалізації – у 53 (12,0%) осіб обстеженого контингенту, як видно з табл. 3.3, зустрічалася з майже однаковою частотою.

Таблиця 3.3

### Аналіз супутньої гінекологічної патології

Показник	Супутні захворювання, n=456 (100%)
Порушення менструальної функції	130 (28,5%)
Геніальний ендометріоз	53 (12,0%)
Гіперпластичні процеси ендометрію	136 (29,9%)
Кісти яєчників	56 (12,2%)
Патологія шийки матки	81 (17,7%)

При аналізі структури гінекологічних захворювань було виявлено, що ЛМ серед обстежених зустрічалася ізольовано лише у 54 (18,2%) клінічних випадків: 23 (12,0%) та 31 (25,6%), відповідно 1.1 та 1.2 груп. Звертає на себе увагу, що найбільш високий відсоток клінічних випадків де ЛМ серед обстежених зустрічалася ізольовано, спостерігається саме в групі фертильних пацієнок з ЛМ, в порівнянні з показниками безплідних жінок з ЛМ, що може свідчити про наявність деяких загальних ланок патогенезу ЛМ і ряду доброякісних захворювань матки і яєчників. В 23,0% обстежених була виявлена спадкова схильність до розвитку ЛМ (у 43,0% пацієнок ЛМ страждала мати, в 8,0% хворих – бабуся або інші близькі родички по жіночій лінії). При цьому достовірно частіше відмічалась спадкова обтяженість по материнській лінії у пацієнок з поодинокую ЛМ, у порівнянні з хворими, що мають множинні міоматозні вузли. В 1.К групі, ЛМ взагалі не діагностувалася, а супутні гінекологічні захворювання в цій групі визначалися у 38 (8,4%) осіб з усіх клінічних випадків 456 (100%) поєднаної гінекологічної патології (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

### Структура супутніх гінекологічних захворювань

Супутні гінекологічні захворювання	Групи пацієнок		
	1.1 n=177	1.2 n=121	1.К n=80
Порушення менструальної функції 130 (100%)			
Порушення менструальної функції	62 (47,6%)*	45 (34,7%)	23 (17,7%)
Генітальний ендометріоз, 53 (100%)			
Генітальний ендометріоз	43 (81, 2%)	10 (18,8%)	-
Гіперпластичні процеси ендометрію, 136 (100%)			
Гіперпластичні процеси ендометрію	89 (65,4%)*	40 (29,5%)*	7 (5,1%)
Кісти яєчників, 56 (100%)			
Кісти яєчників	43 (76,7%)	13 (23,3%)	-
Патологія шийки матки 81 (100%)			
Патологія шийки матки	39 (48,2%)*	34 (41,9%)*	8 (9,9%)
Сумарно кількість супутніх захворювань, n=456 (100%)	276 (60,5%)	142 (31,1%)	38 (8,3%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \* p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Порушення менструальної функції мали 130 (28,5%) (n=456 (100%) жінок, які мали гінекологічні захворювання. При цьому, гіперполіменорея, що супроводжувалася розвитком хронічної анемії, відмічена в 47,7% випадків, та проявлялася тільки у жінок з ЛМ: в легкій формі у 53,0% , середнього ступеня тяжкості, відповідно у 47,0% осіб. Рівень гемоглобіну нижчі 70 г/л було діагностовано лише у 6,0% жінок 1.1 групи.

За даними багатьох авторів [219, 344], до зниження функціонального стану як яєчників, так і ендометрію, призводить гіпоксія тканин, яка виникне внаслідок тромбозу мікроциркуляторного русла на тлі анемії у гінекологічних хворих з ЛМ. Інші порушення менструальної функції: альгоменорея спостерігались у 35,0% хворих усіх груп дослідження.

Порушення регулярності менструального циклу страждало – 9,4% пацієнток з ЛМ, а у 6,5% безплідних пацієнток з ЛМ до моменту оперативного втручання відмічена аменорея протягом 9 міс відповідно. Достовірних статистичних відмінностей по групах щодо поширеності запальних захворювань придатків матки не мала.

Отже, результати проведеного клініко-статистичного аналізу, який представляє як подібності, так і відмінності обстежених категорій жінок, показав, що значна частка сумарної кількості супутніх гінекологічних захворювань у безплідних пацієнток 1.1 групи майже в 2 рази перевищує показники жінок 1.2 групи, і ми розцінюємо цей факт, як суттєвий (ЛМ і генітальний ендометріоз) для реалізації репродуктивної функції.

В анамнезі 378 жінок, всіх груп дослідження, були виявлені 852 (100%) клінічних епізодів запальних інфекційних захворювань статевих органів. Середня кількість захворювань на хвору складала  $2,2 \pm 0,8$  на одну жінку. Давність вказівок у анамнезі на запальні захворювання коливалася від 3 до 8 років. Результати анкетування жінок свідчать, що в анамнезі, інфекції, що передаються статевим шляхом (ПСС) мали місце в 349 (40,9%) клінічних випадків, в тому числі і міксові інфекцій специфічної етіології у різних комбінаціях. Дані про структуру перенесених ПСС в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

## Частота і характер перенесених ППСШ у обстежених жінок (абс., %)

Захворювання К-сть випадків	Кількість обстежених жінок			Всього
	1.1 n=177	1.2 n=121	1.К n=80	n=378
	328	219	114	852 (100%)
Кандидозний вагініт	216 (100%)			
	88 (40,7%)*	74 (34,3%)*	54 (25,0%)	216 (25,4%)
Хламідіоз	82 (100%)			
	39 (22,0%)*	27 (23,1%)**	16 (22,5%)	82 (9,7%)
Трихомоніаз	61 (100%)			
	32 (52,5%)*	20 (32,8%)**	9 (14,7%)	61 (7,1%)
Гонорея	10 (100%)			
	10 (5,7%)	-	-	10 (1,2%)
Мікоплазмоз	54 (100%)			
	28 (10,6%)	18 (14,9%)	8 (10,0%)	54 (6,3%)
Уреаплазмоз	60 (100%)			
	32 (12,2%)	20 (16,5%)	8 (10,0%)	60 (7,0%)
Генітальний герпес	45 (100%)			
	25 (9,5%)	10 (8,3%)	10 (12,5%)	45 (5,3%)
Міксові інфекції специфічної етіології	151 (100%)			
	59 (39,0%)*	38 (25,2%)	27 (35,8%)	151 (17,7%)
Наявність хронічних рецидивуючих коль- пітів неспецифічної етіології	173 (100%)			
	80 (46,2%)*	70 (40,4%)	23 (28,8%)	173 (20,3%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

У структурі перенесених ППСШ у обстежених жінок, переважали кандидозні та рецидивуючі неспецифічні вагініти, відповідно 216 (25,4%) та 173 (20,3%). Достовірної відмінності між групами по цим нозологічних формам мали

місце у поодиноких випадках та суттєвого значення, на нашу думку, не мали. Однак, можна констатувати, що кожна друга безплідна пацієнтка з ЛМ – мала кандидозний вагініт та / або рецидивуючі неспецифічні вагініти, що в подальшому, ймовірно, і призвело до розвитку хронічних запальних захворювань матки та додатків, і відповідно, за результатами досліджень багатьох авторів [44, 53, 151, 187, 258, 317], сприяло розвитку безпліддя. Також, характерною особливістю в анамнезі безплідних жінок, який відображає дані по ППСШ, було те, що, серед них у – 140 (79,0%) в анамнезі спостерігалися епізоди перенесення специфічних ППСШ або ізольовано хламідіозу – 39 (22,0%), трихомоніазу – 32 (18,0%), гонореї – 10 (5,7%) або ППСШ у різних комбінаціях – 59 (33,3%).

Встановлено вітчизняними та іноземними дослідниками [2, 360], що як в патогенезі ЛМ, так і в розвитку безпліддя, надзвичайно важливу роль відіграють цитокіни. Це біологічно активні сполуки, які є одними з учасників патогенезу запалення, і які, за рахунок аутокринно-паракринного впливу змінюють проліферативну активність гладком'язових клітин та впливають на міометрій та тканину міоматозних вузлів [20, 363].

Як відомо [20, 366], в патогенезі розвитку безпліддя на тлі лейоміомі матки, певна роль відводиться оперативним втручанням, як на органах черевної порожнини, так і на внутрішніх жіночих статевих органах. На оперативні втручання в анамнезі вказували – 181 з 378 (48,0%) осіб дослідницького контингенту.

Відповідно, у пацієнок з оперативними втручаннями в анамнезі було проведено детальний аналіз наступних клініко-анамнестичних факторів: хірургічний доступ; профіль оперативного лікування (гінекологічний, хірургічний); обсяг оперативних втручань; терміновість виконання оперативних втручань; кількість перенесених оперативних втручань; давність перенесеного оперативного втручання [24, 371].

Дані про частоту оперативних втручань у контингенту жінок представлені в таблиці 3.6. Згідно результатам, з усіх прооперованих з 234 (100%), жінки пізнього репродуктивного віку (36-45 років) склали – 134 (57,3%).

Таблиця 3.6

**Частота оперативних втручань залежно від віку жінок (абс., %)**

Вік, роки	Кількість всього жінок n=378			
	1.1 n=177 (100%)	1.2 n=75 (100%)	1.К n=37 (100%)	Кількість прооперованих жінок n=234 (100%)
20-35	41 (23,2%)	50 (67,0%)**	9 (24,0%)	100 (42,7%)
36-45	81 (76,8%)	25 (34,0%)**	28 (76,0%)	134 (57,3%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*\*p<0,01.

Необхідно визначити, що, число прооперованих осіб менше за кількість оперативних втручань, так на 234 пацієнтки з обтяженим оперативним анамнезом – 408 (100%) хірургічних втручань, з яких: лапаротомій –110 (27,0%), лапароскопій –140 (34,3%), гістероскопій – 87 (21,3%), вишкрібань стінок порожнини матки та цервікального каналу – 71 (17,3%). Невідповідність числа пацієнток загальній кількості операцій пояснюється наявністю поєднання декількох оперативних втручань у однієї пацієнтки. Середня кількість операцій на 1 пацієнтку склала  $1,6 \pm 0,8$  при коливаннях від 1 до 3 оперативних втручань.

Дані про перенесені оперативні втручання у жінок груп дослідження представлені в таблицях 3.7.

Таблиця 3.7

**Частота оперативних втручань (абс., %)**

Вид операції	Групи жінок			
	1.1 n=122 (100%)	1.2 n=75 (100%)	1.К n=37 (100%)	Всього жінок n=234 (100%)
Лапаротомія	38 (31,2%)	21 (28,0%)	12 (32,8%)	71 (30,5%)
Лапароскопія	44 (36,0%)	23 (31,0%)	13 (35,2)	80 (34,2%)
Гістероскопія	24 (19,7%)	20 (27,0%)*	6 (16,0%)	50 (21,4%)
Кюретаж порожнини матки	16 (13,1%)	11 (14,0%)	6 (16,0%)	33 (13,9%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*\*p<0,01.

Ми вважали за доцільне вивчити розподіл операцій на планові та ургентні (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Кількість оперативних втручань та розподіл екстрених і планових операцій (абс., %)**

Вид операції	Групи жінок			всього операцій n=408 (100%)
	1.1 n=120	1.2 n=40	1.К n=21	
Лапаротомія n=110 (100%)				110 (27,0%)
Загальна к-ть по групам	60 (54,5%)*	32 (29,0%)*	18 (16,3%)	
	60 (100%)	32 (100%)	18 (100%)	
Планові	22 (37,0%)*	11 (34,3%)	6 (34,3%)	39 (36,0%)
Ургентні	38 (63,0%)*	21 (65,7%)	12 (65,7%)	71 (64,0%)
Гістероскопія n= 87 (100%)				
Загальна к-ть по групам	48 (55,2%)*	30 (34,5%)*	9 (10,3%)	8 (21,3%)
Планова	48	30	9	87
Ургентна	-	-	-	
Сумарно к-ть інструментальних ревізій стінок порожнини матки n = 71 (100%)				
Загальна к-ть по групам	45 (63,4%)	17 (24,0%)	9 (12,6%)	71 (17,5%)
Планова	32 (71,0%)	17 (100%)	9 (100%)	58 (81,6%)
Ургентна	13 (29,0%)	-	-	13 (18,4%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ .

Також, було вирішено проаналізувати анамнестичні дані по розподілу оперативних втручань за хірургічним доступом (табл. 3.9). Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати, що ендоскопічні операції превалюють в структурі, як запланованих так і ургентних оперативних втручань, як з причин хірургічної, так і гінекологічної патології.

**Кількість оперативних втручань та розподіл екстрених і планових операцій  
за хірургічним доступом (абс., %)**

Показники	Всього	Планові 244 (100%)	Ургентні 164 (100,0%)
Лапаротомія	110 (27,0%)	39 (15,9%)	71 (43,3%)
Лапароскопія	140 (34,3%)	60 (24,6%)	80 (48,8%)
Гістероскопія	87 (21,3%)	87 (35,7%)	-
ІРСПМЦК	71 (17,3%)	58 (23,8%)	13 (7,9%)
Сумарно	408 (100%)	244 (60,0%)	164 (40,0%)

В плановому порядку оперативні втручання в черевну порожнину, з причин хірургічної та гінекологічної патології виконані: 21 (8,6%) та 223 (91,4%); шляхом лапаротомії – 10 (4,0%) та 29 (11,8%), лапароскопічним доступом – 11 (4,5%) і 49 (20,0%), відповідно до загального числа запланованих оперативних втручань 244 (100%). Показами до оперативних втручань в черевну порожнину, в ургентному порядку з причин гінекологічної патології були: апоплексія яєчника і позаматкова вагітність (9,5% і 27,4%), кесарів розтин і перфорація матки (15,0% і 2,0%).

Відкрите оперативне втручання (лапаротомне) на органах малого тазу було виконано у 11,0% пацієнток. Показаннями були патологія яєчників, ектопічна вагітність, кесарів розтин і консервативна міомектомія. Дані про розподіл перенесених екстрених і планових операцій у жінок груп дослідження представлені в таблицях 3.10 та 3.11.

Дослідження обсягів оперативних втручань шляхом лапароскопії, з причин гінекологічної патології, показало, що найчастіше виконувалися реконструктивно-пластичні операції на яєчниках, частка яких склала 27,0%. Необхідно відзначити, що зазначені оперативні втручання в переважній більшості випадків включали поєднання з реконструктивно-пластичними операціями на маткових трубах (21,0%): сальпінгооваріолізис, роз'єднання спайок в передньо- і позаматковому просторі, відновлення прохідності маткових труб з однієї або з обох сторін, причому в 25,7,0% випадків реконструктивно-пластичні операції були виконані паралельно з односторонньою тубектомією, з приводу позаматкової вагітності.



Таблиця 3.10

## Розподіл екстрених і планових операцій за патологією

Вид патології	Вид хірургічного втручання				Всього
	лапаротомія	лапароскопія	гістероскопія	ІРСПМЦК	
Заплановані оперативні втручання n = 244 (100%)					
Хірургічна	10 (4,0%)	11 (4,5%)	-	-	21 (8,6%)
Гінекологічна	29 (11,8%)	49 (20,0%)	87 (35,6%)	58 (23,7%)	223 (91,4%)
Ургентні оперативні втручання 164 (100,0%)					
Хірургічна	37 (22,5%)	54 (33,0%)	-	-	91 (55,5%)
Гінекологічна	34 (20,7%)	26 (15,8%)	-	13 (7,9%)	73 (44,5%)

Таблиця 3.11

## Обсяги гінекологічних операцій залежно від хірургічного доступу (абс., %)

Обсяг операції	1.1 група	1.2 група	К.1 група
<i>Лапаротомічний доступ n= 63 (100%)</i>			
Реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах			
Сальпінгооваріолізис	10 (16,0%)	6 (5,8%)	-
Сальпінгостомія однобічна	-	-	-
Сальпінгостомія двубічна	-	-	-
Загальна к-ть операцій	10 (16,0%)	6 (5,8%)	-
Радикальні операції на додатках матки			
Тубектомія однобічна	10 (16,0%)	-	-
Аднексектомія однобічна	2 (3,2%)	-	-
Загальна к-ть операцій	12 (19,1%)	-	-
Операції на матці			
Консервативна міомектомія	10 (16,0%)	3 (4,7%)	-
Кесарев розтин	6 (6,7%)*	10 (16,0%)*	6 (6,7%)
Загальна к-ть операцій	16 (25,4%)*	13 (20,7%)*	6 (6,7%)
Сумарно кількість лапаротомій от n=110 (100%)			
63 (57,2%)	38 (34,5%)	19 (17,2%)	6 (5,4%)

Продовження табл. 3.11

Обсяг операції	1.1 група	1.2 група	К.1 група
<i>Лапароскопічний доступ n=78 (100%)</i>			
Реконструктивно-пластичні операції на яєчниках			
Резекція яєчників	5 (6,5%)**	2 (2,5%)	
Енукліація кісти яєчника	5 (6,5%)**	2 (2,5%)	2 (2,5%)
Електродрілінг яєчників	4 (5,1%)	1 (1,3%)	-
Загальна к-ть операцій	14 (18,0%***)	5 (6,5%)*	2 (2,5%)
Реконструктивно-пластичні операції на маткових трубах			
Сальпінгооваріолізис	5 (6,5%)**	2 (2,5%)	1 (1,3%)
Сальпінгостомія однобічна	7 (9,5%)	2 (2,5%)	-
Сальпінгостомія двубічна	2 (2,5%)	1 (1,3%)	-
Загальна к-ть операцій	14 (18,0%***)	5 (6,5%)*	1 (1,3%)
Радикальні операції на додатках матки			
Тубектомія однобічна	20 (25,7%)	-	-
Тубектомія двубічна	2 (2,5%)	-	-
Загальна к-ть операцій	22 (28,2%)	-	-
Операції на матці			
Консервативна міомектомія без проникнення в порожнину матки	7 (9,5%)	2 (2,5%)	-
Консервативна міомектомія з проникненням в порожнину матки	6 (7,7%)	-	-
Загальна к-сть операцій	13 (10,9%)	2 (2,5%)	-
Сумарно кількість лапароскопій n=143 (100%)			
78 (54,5%)	63 (44,0%***)	12 (8,3%)*	3 (2,0%)
<i>Загальна кількість операцій n= 411 (100%)</i>			
Сумарно кількість операцій з причин гінекологічної патології 141 (34,3%)	101 (24,6%)**	31 (7,5%)*	9 (2,2%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Окрім гінекологічних втручань великий вплив на процес злукоутворення в малому тазу мають і різні хірургічні операції, особливо шляхом лапаротомії: апендектомія – 43,0%, холецистектомія – 40,5%, герніопластика (ушільнена кила) – 10,6%), резекція кишковика – 6,4%. Виходячі з отриманих результатів дослідження, лапароскопічний доступ був менш поширеним серед оперативних втручань з причин хірургічної патології: апендектомія – 37,0%, холецистектомія – 33,8%, герніопластика (ушільнена кила) – 18,5%, резекція кишковика – 11,0% (табл 3.12).

Таблиця 3.12

**Обсяги та кількість операцій з причин хірургічної патології залежно від хірургічного доступу (абс., %)**

Обсяг операції	1.1 група	1.2 група	К.1 група
Лапаротомічний доступ n=47 (100%)			
Апендектомія	7 (14,9%)	7 (14,9%)	6 (12,8%)
Холецистектомія	7 (14,9%)	6 (12,8%)	6 (12,8%)
Герніопластика (ушільнена кила)	5 (10,6%)	-	-
Резекція кишківника	3 (6,3%)-	-	-
Сумарно кількість лапаротомій от n=110 (100%)			
47 (42,8%)	22 (20,0%)	13 (11,9%)	12 (10,9%)
Лапароскопічний доступ n=65 (100%)			
Апендектомія	8 (12,3%)	8 (12,3%)	8 (12,3%)
Холецистектомія	8 (12,3%)*	8 (12,3%)*	6 (9,2%)
Герніопластика (ушільнена кила)	5 (7,7%)*	5 (7,7%)*	2 (3,1%)
Резекція кишківника	5 (7,7%)	2 (3,1%)	-
Сумарно кількість лапароскопій n=143 (100%)			
65 (45,5%)	26 (18,2%)*	23 (16,0%)*	16 (11,2%)
Загальна кількість операцій n= 411 (100%)			
Сумарно кількість операцій з причин хірургічної патології 112 (27,2%)	48 (11,7%)	36 (8,7%)	28 (6,8%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ .

Після втручань в порожнину матки можуть утворюватися синехії, які, залежно від ступеня зарощування порожнини матки, проявляються гіпоменструальним синдромом або аменореєю, безпліддям, невиношуванням вагітності. Дані про характер патологічних змін ендометрія, що послужили показаннями до гістероскопії і діагностичного вискоблювання, представлені в таблиці 3.13.

Таблиця 3.13

**Анамнестичні дані про кількість маніпуляцій та покази до гістероскопії / кюретажу порожнини матки**

Показники	Групи жінок		
	1.1 n=177	1.2 n=121	К.1 n=80
Всього маніпуляцій при гістероскопії n=87 (100%)			
Кількість маніпуляцій при гістероскопії	60 (69,0%)***	18 (21,0%)*	9 (10,0%)
Покази до операцій	60 (100,0%)	18 (100,0%)	9 (100,0%)
Поліп ендометрія	20 (6,8%)***	3 (16,6%)**	3 (33,3%)
Гіперплазія ендометрію	15 (25,0%)*	2 (11,1%)**	3 (33,3%)
Дисфункціональні маткові кровотечі (біопсія ендометрію)	15 (25,0%)*	5 (27,7%)**	3 (33,3%)
Субмукозні вузли	10 (16,6%)	8 (44,4%)	-
Всього маніпуляцій кюретаж матки – 71 (100%)			
Кількість маніпуляцій – кюретаж матки	45 (63,4%)***	17 (24,0%)**	9 (12,6%)
Покази до операцій	45 (100,0%)	17 (100,0%)	9 (100,0%)
Поліп ендометрію	8 (17,7%)	5 (29,4%)	-
Гіперплазія ендометрію	8 (17,7%)**	3 (17,6%)**	1 (11,1%)
Дисфункціональні маткові кровотечі	17 (37,7%)***	-	4 (44,4%)
Мимовільні викидні	5 (11,1%)	-	-
Аборти	7 (15,5%)***	9 (52,9%)**	4 (44,4%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \* p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001.

Згідно з представленими даними, в кожному другому випадку (50,0%) гістероскопія проводилася з приводу поліпів та гіперпластичних змін ендометрію. Дещо рідше (32,7%) – в зв'язку з хронічними і гіперпластичними процесами. Всі зазначені діагнози були верифіковані гістологічно. Кюретаж порожнини матки проводили у більшості пацієнток у зв'язку з завмерлою вагітністю чи абортom. Таким чином, 40,0% пацієнток груп НДР, які в анамнезі мали оперативні втручання – 234 (100%), та 24,8% осіб з усього дослідницького контингенту, фактично у кожній четвертій хворій, в анамнезі були оперативні втручання з приводу гінекологічної патології.

Отже, анамнестичні дані про частоту гінекологічних оперативних втручань у жінок з ЛМ та безпліддям свідчили про те, що обстежувані жінки представляли собою досить складний контингент для реалізації репродуктивної функції, так як 61,9% хворих, які лікувалися раніше, перенесла від 1 до 3 гінекологічних операцій, включаючи лапаротомії, лапароскопії, гістероскопії і діагностичні вишкрібання ендометрію. Також, ретроспективний аналіз обсягів хірургічних маніпуляцій показав, що незалежно від виду оперативного втручання (лапаротомія чи лапароскопія) і показань до нього (безпліддя або різні гінекологічні захворювання), у переважній більшості хворих в ході операції проводилися поєднані маніпуляції найчастіше на маткових трубах і яєчниках. При всіх оперативних ендоскопічних втручаннях, найбільший відсоток спостерігався в групі безплідних пацієнток з ЛМ. Під час аналізу анамнестичних даних було виявлено, за даними УЗД, високу питому вагу розповсюдженого спайкового процесу (15 – 69% відповідно) у пацієнток з позаматковою вагітністю в анамнезі, що згоджується з думкою інших авторів [36, 383], оскільки під час цих операцій часто у черевній порожнині є значна кількість крові, яка сприяє у подальшому розвитку спайкової хвороби в малому тазу, які призводять до порушення функції маткової труби, яка залишилась.

Виражена спайкова хвороб (СХ) органів малого тазу, яка сприяє розвитку трубно-перитонеального безпліддя, за анамнестичними даними по УЗД частіше зустрічалось у хворих, яким було виконано міомектомію (8,4%), коагуляція та

видалення вогнищ ендометріоз (30,2%) а також кесарів розтин (70,0%). Такий високий показник, можна пояснити обставинами операцій (попадання у черевну порожнину згортків крові, а у разі кесаревого розтину – навколоплідних вод та меконію). Частота СХ була достовірно вище за наявності екстреного оперативного втручання в анамнезі (68,0%), а також за наявності вказівок на дренування черевної порожнини (85,4%). Давність перенесених оперативних втручань достовірно не впливала на виразність СХ ( $p > 0,05$ ).

Під час порівняння числа оперативних втручань, проведених у різні терміни після останньої операції, істотних відмінностей між досліджуваними підгрупами виявлено не було, що свідчить про відсутність впливу тривалості інтервалу між операціями на ступінь розповсюдження спайок у малому тазі.

Аналізуючи структуру попередніх оперативних втручань, можна припустити, що розповсюдження спайкового процесу, пов'язане з характером, обсягом і особливими обставинами операції.

Таким чином, було виділено вірогідні фактори ризику формування трубно-перитонеального фактора безпліддя у пацієток з ЛМ, пов'язані з хірургічною травмою. До них відносяться:

- лапаротомний доступ ( $p < 0,01$ );
- наявність повторних оперативних втручань на черевній порожнині ( $p < 0,01$ );
- певні обсяги оперативного втручання (міомектомія, видалення вогнищ ендометріозу, кесарів розтин ( $p < 0,01$ );
- екстреність попередньої операції ( $p < 0,01$ );

### **3.2 Репродуктивний анамнез пацієток з ЛМ**

При дослідженні репродуктивного анамнезу було визначено, що серед безплідних пацієток з ЛМ  $n=177$  (100%) – первинне безпліддя мали 71 (40,1%, тривалість коливалася від 2 до 5 років і у середньому склала  $3,6 \pm 0,9$  роки), вторинне – 106 (59,8%) жінок (тривалість, у середньому, склала  $5,6 \pm 0,7$  роки).

Середній вік початку статевого життя складав  $19,2 \pm 0,6$  років, ранній початок (до 14-16 років) мав місце у кожній третій пацієнтки (34,0%), в порівнянні з результатами 1.2 та 1.К групами, відповідно 24,7% та 25,0%, а пізно розпочали статеве життя (після 25-30 років) – 11,8% і 6,6%, 6,2%, відповідно по групам.

Серед жінок трьох досліджуваних груп ( $n=378$  (100%)) – заміжними було 242 (64,0%) пацієнток, 106 (28,0%) – в цивільному шлюбі, останні були розлучені – 30 (8,0%). Абсолютну більшість серед безплідних жінок з ЛМ складали особи, які перебували в офіційно в зареєстрованому шлюбі – 94,6%, а решта 5,4% – знаходилися в цивільному шлюбі. Майже всі шлюби були тривалими – 83,0% – 5 років і більше.

З усіх жінок 1.1 групи у 106 (60,0%) осіб шлюб був першим, у 71 (40,0%) мали повторний шлюб, його тривалість коливалася від 2 до 5 років. Серед пацієнток 1.1 групи, які перебували у повторному шлюбі, переважна більшість (80,0%) мали дітей від перших шлюбів, а у 40,0% чоловіків, в цих шлюбах, не було взагалі дітей, тому мотивацією звернення цих пацієнток було бажання мати дітей у новому шлюбі.

При вивченні контрацептивного анамнезу контингенту було виявлено, що 39 (10,0%) жінок не оберігалися від вагітності, перерваним статевим актом (*Coitus interruptus*) користувалися 104 (28,0%) осіб, бар'єрні засобів застосовували 96 (25,0%) пацієнтка. За даними різних авторів [54, 229], висока частота трубно-перитонеального фактора безпліддя спостерігалась серед жінок, які не використовують ніяких протизаплідних засобів (від 28,6 до 71,4%), що пов'язано із підвищеним ризиком інфікування специфічними ППСШ, які призводять до запальних процесів із подальшим розвитком спайкового процесу в малому тазу та безпліддя, пов'язаного з непрохідністю маткових труб.

Гормональні препарати, у тому числі комбіновані оральні контрацептиви, епізодично (переважно з лікувальною метою) приймали 30 (8,0%) жінок, а 92 (24,0%) особи оберігалися від небажаної вагітності за допомогою внутрішньоматкової контрацепції (ВМК) (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Методи контрацепції, що застосовували пацієнтки (абс., %)**

Методи контрацепції (n=378) (100%)	Групи жінок		
	1.1 n=177	1.2 n=121	К.1 n=80
Не застосували взагалі в житті n=39 (10,0%)	15 (8,4%)*	15 (12,4%)**	9 (11,5%)
Ритм-метод n=18 (5,0%)	5 (2,8%)	7 (6,0%)**	6 (7,5%)
Coitus interruptus n=104 (23,7%)	72 (27,3%)	15 (12,3%)*	23 (28,7%)
Бар'єрні методи n=96 (25,0%)	32 (18,3%)	39 (32,0%)*	25 (31,0%)
ВМК n=92 (24,0%)	72 (40,6%)*	10 (8,2%)*	10 (12,5%)*
КОК n=30 (8,0%)	11 (6,2%)**	9 (7,4%)*	10 (12,5%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Отже, згідно з результатами проведеного дослідження та порівняння їх поміж собою, можна зробити висновок, що в групі безплідних пацієнток з ЛМ достовірно більшу долю займала ВМК – 72 (27,3%), в порівнянні з фертильними жінками з ЛМ та контрольною групою 10 (8,2%) та 10 (12,5%) відповідно (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Дані анамнезу по тривалості застосування ВМК (абс., %)**

Час застосування ВМК n=92 (100%)	Групи		
	1.1 n=72	1.2 n=10	1.К n=10
Менше 1 року n=7 (7,6%)	5 (6,9%)*	1 (10,0%)	1 (10,0%)
Від 1 до 3 років n=46 (50,0%)	31 (43,1%)**	7 (70,0%)	8 (80,0%)
Більше 3 років n=39 (54,1%)	36 (50,0%)**	2 (20,0%)*	1 (10,0%)

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень щодо етіологічної ролі внутрішньо-маткових спіралей у виникненні запальних процесів органів малого тазу та перитонеальних спайок [57, 241].



Виходячи з отриманих результатів, можна зробити висновок, що порівняно з фертильними жінками групи 1.2 та групи 1.К., пацієнтки групи 1.1 достовірно довше по часу застосовували ВМК та не одноразово (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

## Дані анамнезу по кількості разів застосування ВМК (абс., %)

Кількість разів застосування ВМК n=92 (100%)	Групи		
	1.1 n=72	1.2 n=10	К.1 n=10
Одноразово n=51 (55,4%)	36 (50,0%)*	7 (70,0%)	8 (80,0%)
Двуразово n=38 (41,3%)	33 (45,0%)*	3 (30,0%)	2 (20,0%)
Більше двох разів n=3 (3,2%)	3 (4,1%)	-	-

Примітка. Достовірність відносно 1.К групи \*  $p < 0,05$ .

На момент звернення в клініку всі ВМК безплідними жінками із ЛМ були видалені (рис. 3.1).

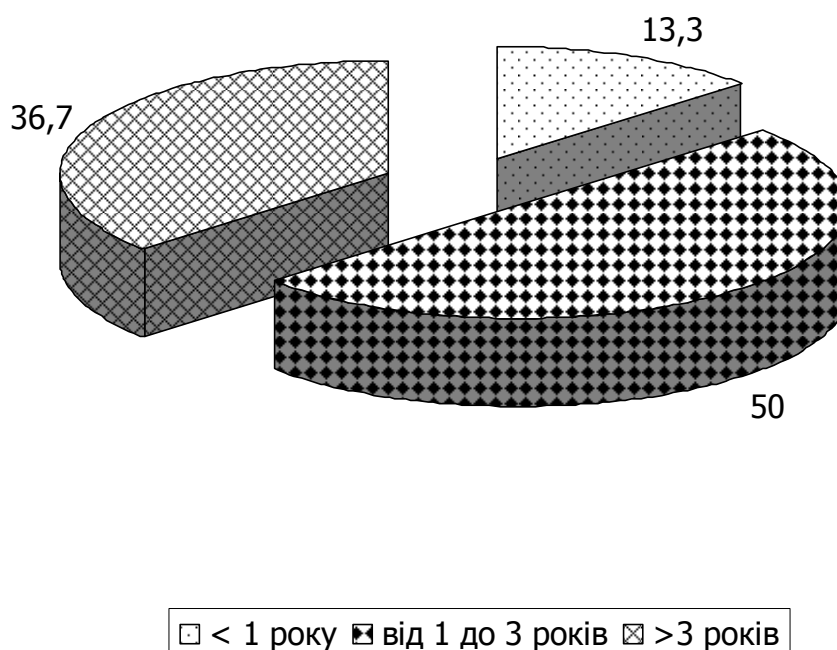


Рис. 3.1. Давність видалення ВМК у жінок 1.1 групи (%).

Частина з них видалені внаслідок менорагій, в інших випадках – під час роздільних діагностичних вишкрібань стінок порожнини матки або взяття аспірата

з порожнини матки при передопераційній підготовці, або видалялися для реалізації репродуктивної мети. За даними ВООЗ, у жінок, які користуються ВМК більш високий ризик розвитку запальних процесів, ніж у жінок, що використовують інші протизаплідні засоби або взагалі не користуються ними [58, 241]. Також відомо, що сапрофітний та епідермальний стафілококи, стрептококи, бактероїди, пептококи, пептострептококи та фузобактерії у незначних концентраціях вважаються сапрофітною мікрофлорою, однак у разі збільшення контамінації даними мікроорганізмами урогенітального тракту та порушення захисних механізмів організму проти інфекції вони набувають властивостей патогенних та можуть викликати запальні процеси жіночих статевих органів, зокрема хронічні ендометрити [185].

Згідно отриманих результатів дослідження репродуктивного анамнезу, за віковими категоріями, безплідних пацієнток з ЛМ (n=177 (100%)), відсоток клінічних випадків вторинного безпліддя займав провідну позицію, як серед жінок пізнього репродуктивного віку (36-45р) – 59 (55,0%), так і серед осіб активного репродуктивного віку (20-35р) – 37 (52,0%), порівняно з відсотком первинного безпліддя, як у жінок активного репродуктивного віку (20 – 35 р) – 34 (48,0%), так і у осіб пізнього репродуктивного віку (36-45 р) – 47 (45,0%), відповідно (табл. 3.17).

Таблиця 3.17

**Результати дослідження репродуктивного анамнезу безплідних пацієнток за віковими категоріями (абс., %)**

Безпліддя					
Первинне		Сумарно		Вторинне	
71 (100%)		177 (100%)		106 (100%)	
20-35 pp.	36-45 pp.	71 (40,1%)	106 (59,8%)	20-35 pp.	36-45 pp.
34 (48,0%)	37 (52,0%)			47 (45,0%)	59 (55,0%)

Отже, найбільший відсоток серед безплідних хворих ЛМ n=177 (100%) становило вторинне безпліддя – 106 (59,8%) осіб (тривалість його у середньому

склала  $5,6 \pm 0,7$  роки), порівняно з відсотком первинного – 71 (40,1%), тривалість його коливалася від 2 до 5 років і у середньому склала  $3,6 \pm 0,9$  роки (рис. 3.2).

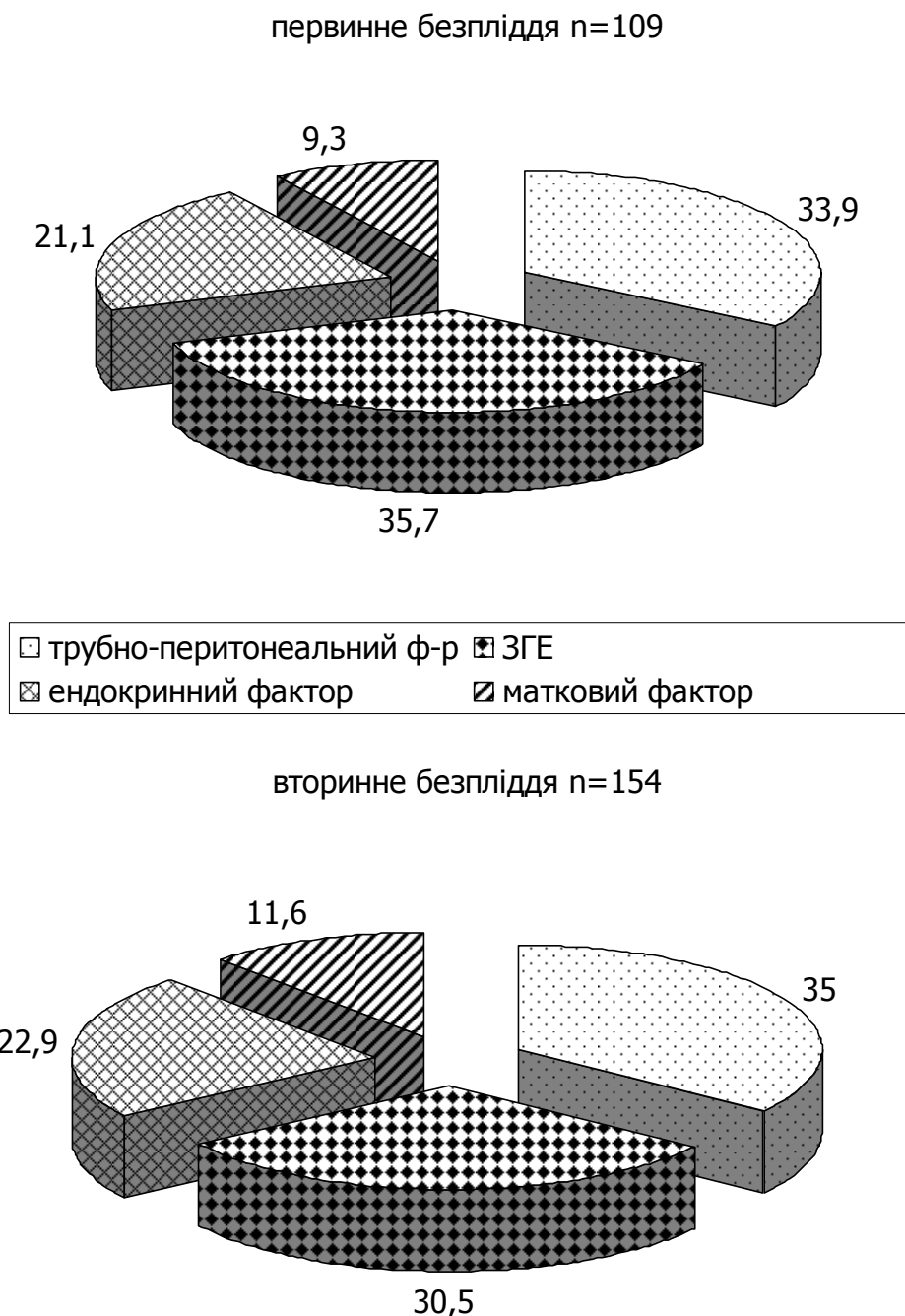


Рис. 3.2. Структура безпліддя у пацієток групи 1.1 (%).

Незважаючи на те, що виявлена велика питома вага вторинного безпліддя, проте пологи у жінок з вторинним безпліддям відмічено лише в половині випадків (в 7 з 14 – 50,0%).

При аналізі часу виникнення патології було виявлено, що тривалість існування як безпліддя, так і ЛМ у цих пацієнток на момент операції коливалася від 1 року до 15 років. При цьому в 18 з 26 (69,2%) пацієнток вагітність не наставала більше 3 років, тоді як тривалість ЛМ більше 3 років відзначали лише в 9 (34,6%) з цих жінок. При аналізі чинників ризику розвитку безпліддя лише один чинник – ЛМ – присутній у двох жінок. У обох випадках мало місце субмукозне розташування вузла. У всіх останніх випадках ЛМ поєднувалася мінімум ще з одним чинником ризику розвитку безпліддя.

Отже, ЛМ не була основною причиною безпліддя у більшості пацієнток, яка через різні причини розвинулася задовго до її появи.

Аналізуючи отримані результати, що стосуються структури безпліддя у пацієнток з ЛМ групи 1.1, можна визначити, що провідне місце серед факторів розвитку безпліддя, займає зовнішній геніальний ендометріоз (ЗГЕ) (34,4%) та трубно-перитонеальний фактор у (ТПФ) – 29,8% (див. рис. 3.2)

У структурі первинного безпліддя, також превалював ЗГЕ (38,0%), однак у пацієнток з вторинним безпліддям, серед його розвитку, доля трубно-перитонеального фактору була достовірно вищою (35,0%). Як видно з отриманих результатів, фактори первинного безпліддя достовірно різнилися по віковим категоріям розподілення хворих (активний, середній та пізній репродуктивний вік). З показників видно, що з віком ЗГЕ, як причина безпліддя втрачає свою долю, відповідно, в активному репродуктивному віці – 41,2%, а в пізньому – 35,1%, а трубно-перитонеальний та ендокринні фактори набувають більшої питомої ваги, відповідно ТПФ – 26,4% та 27,0%, а ендокринний, відповідно 17,7% та 24,3.%  $p < 0,05$  ).

У більшості пацієнток з первинним безпліддям звернення було пізнім, через 5-7 років регулярного статевого життя, при цьому частина пацієнток застосовувало контрацепцію, а частина не робила що-небудь, вважаючи, що все відбудеться самостійно. Можливо це пов'язано з обтяжливим анамнезом по оперативним втручанням та віковим фактором впливу на оваріальний резерв пацієнток та високою питомою вагою розповсюдження доброякісної патології ШЦЗ, що не суперечить отриманим результатам зарубіжних та вітчизняних дослідників [171, 257].

При вивченні структури вторинного безпліддя пацієнок та відповідно до усього контингенту безплідних пацієнок з ЛМ, була визначена така ж сама тенденція, відповідно: як причина безпліддя ЗГЕ, в активному репродуктивному віці – 41,0%, , в пізньому – 25,3%, ТПФ – 33,7% та 31,0%, що майже відповідає відсотку оперативних ургентних втручання з причини позаматкових вагітностей (30,1%); а що стосується ендокринних факторів безпліддя, то вони набувають більшої питомої ваги з віком пацієнок, відповідно 19,7% та 28,1.%  $p < 0,05$ ). Ізольовано, матковий фактор, навпаки, мав тенденцію до зниження у віковому аспекті, так, відповідно, в активному репродуктивному віці, він склав – 25,0%, а в пізньому – 12,0% (таблиці 3.18 та 3.19). Отже, найбільший відсоток серед хворих репродуктивного віку обох дослідницьких груп становило вторинне безпліддя.

Таблиця 3.18

### Структура первинного безпліддя у пацієнок групи 1.1 різного віку

Показники	Первинне безпліддя		
	Всього n=71 (100%)	20-35 pp. n=34 (100%)	36-45 pp. n=37 (100%)
Трубно-перитонеальний фактор	19 (26,7%)	9 (26,4%)	10 (27,0%)
ЗГЕ	27 (38,0%)	14 (41,2%)	13 (35,1%)
Ендокринний фактор	15 (21,2%)	6 (17,7%)	9 (24,3%)
Матковий фактор	10 (14,1%)	5 (14,7%)	5 (13,5%)

Таблиця 3.19

### Структура вторинного безпліддя у пацієнок групи 1.1 різного віку

Показники	Вторинне безпліддя		
	Всього n=106 (100%)	20-35 pp. n=47 (100%)	36-45 pp. n=59 (100%)
Трубно-перитонеальний фактор	37 (35,0%)	16 (40,0%)	21 (31,8%)
ЗГЕ	29 (27,0%)	16 (40,0%)	13 (19,7%)
Ендокринний фактор	28 (26,0%)	10 (8,0%)	18 (37,9%)
Матковий фактор	12 (11,3%)	5 (12,5%)	7 (10,6%)

Так, вагітності в анамнезі були у 60,0% пацієнток. Кількість абортів (40,0%) переважала число пологів (30,0%). На мимовільне переривання вагітності вказували 17,9% пацієнток, причому у 19,0% викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів. Слід зазначити, що серед жінок з вторинним безпліддям штучні аборти зустрічалися з однаковою частотою в обох групах. Серед усіх жінок, які мали пологи, значна частина була із ускладненнями під час вагітності і пологів (загроза переривання вагітності з гормональною терапією до настання строкових пологів, передчасні пологи, гестози, кровотечі тощо).

Пацієнтки з вторинним безпліддям зазначали, що до них застосовували неефективну лікувальну тактику ведення, так 48,0% жінок були рекомендовані неодноразові вишкрібання стінок порожнини матки у зв'язку з рясними менструальними виділеннями, у 28,0% жінок були проведені реконструктивно – пластичні операції з приводу непрохідності маткових труб, спайкового процесу в малому тазі II-III ступеня, у 15,0% випадків проводились неодноразові гідротубації маткових труб. У переважній більшості етапи обстеження були вкрай тривалими: неодноразові дослідження гормонального статусу, інфекційного скринінгу.

Проводили неодноразові курси терапії урогенітальних інфекцій, застосовували різні гормональні препарати при відсутності показань для їх застосування (див. табл. 3.19).

У подружжя пацієнток також застосовували численні необґрунтовані заходи, спрямовані на поліпшення показників сперми, причому курси терапії проводили неодноразово. У лікарській практиці не простежувалася чітка послідовна тактика.

Особливий інтерес, на нашу думку, становлять дані про кількість та результат попередніх вагітностей у обстежених жінок з ЛМ та вторинним безпліддям, які наведені у таблиці 3.20. Так, вагітностей в анамнезі, які закінчилися пологами було 31 (30,0%), однак відсоток передчасних пологів в їх структурі суттєво переважав  $n=21$  (19,8%), в порівнянні з відсотком термінових –  $n=10$  (9,4%).

**Кількість та результат попередніх вагітностей у жінок групи 1.1**

Вторинне безпліддя n=106 (100%)	Вікові категорії	
	20-35 pp. n=47	36-45 pp. n=59
Термінові пологи n=20 (18,8%)	10 (10,0%)	10 (16,9%)
Передчасні пологи n=24 (22,6%)	8 (12,5%)	16 (27,1%)
Самовільні викидні n=11 (10,4%)	3 (17,5%)	8 (13,5%)
Штучні аборти - 1 аборт n=10 (9,4%) - 2 аборти та > n=9 (9,4%)	5 (12,5%) 5 (7,5%)	5 (8,4%) 4 (6,7%)
Позаматкова вагітність n=32 (30,1%)	16 (40,0%)	16 (24,3%)

Загальне число абортів серед жінок групи 1.1 склало 42 (40,0%), з яких відсоток самовільного переривання вагітності склав – 17,9%, а у 9 (47,3%) з них, викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів. Слід зазначити, що серед жінок з вторинним безпліддям штучні аборти в пізньому репродуктивному віці (36-40 р) зустрічалася менше, відповідно – 15,2%, ніж в підгрупі активного репродуктивного віку (20-35 р) – 21,3%, що цілком відповідає нашим результатам дослідження, за якими було визначено, що більше третини з них (34%), усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік.

Частота ускладнених пологів та післяпологового періоду показана у таблиці 3.21.

Таблиця 3.21

**Частота ускладнених пологів та післяпологового періоду в анамнезі у жінок групи 1.1 (абс., %)**

Ускладнення пологів та патологічні пологи	Загальна кількість пологів 44 (100%),	
	Термінові пологи n=20 (45,5%)	Передчасні пологи n=24 (55,0%)
Інфекція під час вагітності та пологів	7 (35,0)	8 (34,0)
Дефект плацентарної тканини та гіпотонія матки	8 (40,0)	9 (38,0)
Ендометрит після пологів	5 (25,0)	7 (28,0)

При аналізі причин безпліддя у даних пацієток монофакторні причини були виявлені лише у 48,0%, а відсутність явних причин, так зване ідіопатичне безпліддя, було зареєстровано в 22,0% випадків.

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

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

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

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

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

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

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

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



## РОЗДІЛ 4

### ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ У ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

#### 4.1 Клінічна характеристика пацієнток

Загальна кількість хворих, які беруть участь на даному етапі дослідження – 384 особи. Всі вони були розподілені відповідно до завдань наукової роботи. Отже, в основну групу 2.2 дослідження увійшли 263 жінки, основною скаргою яких, було ненастання бажаної вагітності на тлі ЛМ, яка була виявлена як єдиний чи як один з факторів безпліддя. Групу порівняння – 2.1 сформували 121 фертильна жінка, у яких ЛМ була виявлена як супутня гінекологічна патологія. Контрольну групу – 2.К склали 80 практично здорових, як соматично, так і гінекологічно, осіб жіночої статі, які звернулися до гінеколога для щорічного профілактичного огляду. Ми порівняли пацієнток досліджуваних груп за наступними параметрами: вік, тривалість захворювання, клінічні прояви ЛМ в передопераційному періоді, наявність супутньої екстрагенітальної і гінекологічної патології, кількість, локалізація, та розміри міоматозних вузлів.

Абсолютна більшість жінок знаходилась у зареєстрованому шлюбі: 78,1% мали повторний шлюб, 21,9% – перший. За тривалістю, більше 5 років, були 83,2% шлюбів, самий молодий уклали за 1,5 роки до звернення в клініку, самий старший – за 15 років. Серед безплідних жінок з ЛМ, що перебували в повторному шлюбі – 64,3%, мали здорових дітей від попереднього. Відповідно, їх мотивацією для звернення до клініки репродукції було бажання мати «спільну» дитину. Для лікування безпліддя пацієнтки звернулись в клініку вперше після 2 – 5 років подружнього життя, що у середньому склало  $3,6 \pm 0,3$  років; 28,2% жінкам були рекомендовані реконструктивно – пластичні операції з приводу непрохідності маткових труб; 15,3% подружніх пар пройшли неодноразові курси лікування безпліддя в парі, в яких застосовували численні необґрунтовані заходи, спрямовані на лікування ПСШ. Окрім вищевказаного, 40,5% безплідних пацієнток з ЛМ усвідомлено відклали народження дитини на пізній репродуктивний

вік, хоча розуміли небезпеку виношування вагітності в пізньому репродуктивному віці і високий ризик народження дітей з хромосомною аномалією. Проте, вони не були обізнані чи не хотіли приймати той факт, що до 40 років різко знижується репродуктивний потенціал.

Враховуючи значимість віку, як одного з факторів, що впливає на функціональний стан репродуктивної системи (РС) жінки, було вирішено вивчити репродуктивний анамнез (РА) безплідних пацієнок з ЛМ за віковими категоріями (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

### Розподіл хворих за віком

Вік (роки)	2.2 група n=263 (100%)		2.1 група n=121 (100%)	
	абс.	%	абс.	%
20-25	15	5,7	7	4,7
26-30	35	13,3*	50	41,3
31-35	78	29,7	39	32,2
36-40	84	32,0*	12	9,9
41-44	41	15,6*	8	7,0
≥ 45	10	3,8	5	5,1

Примітка. Достовірність р відносно групи 2.1 \* <0,05.

Середній вік пацієнок 2.1 групи склав  $34,7 \pm 2,6$  року та 2.2 –  $33,1 \pm 3,1$  року. Мінімальний вік був – 22 роки, максимальний – 44 роки. Отримані нами дані свідчать, що в обох групах 11,3% пацієнок були у віці до 25 років, до активного репродуктивного віку увійшло 47,0% жінок, у пізньому репродуктивному віці були 41,7% пацієнок. Згідно з результатами проведеного дослідження, 51,3% безплідних пацієнок з ЛМ були у пізньому репродуктивному віці (36-45 років), порівняно з фертильними жінками з ЛМ, в групі яких переважали особи активного репродуктивного віку (від 20 до 35 років) – 79,3% пацієнок.

При дослідженні репродуктивного анамнезу було визначено, що серед безплідних пацієнок з ЛМ n=263 (100%) – первинне безпліддя мали 101 (38,4%)

жінка, тривалість якого коливалася від 2 до 5 років (в середньому  $3,6 \pm 0,9$  року); вторинне спостерігалось у 162 (61,6%) склала –  $6,6 \pm 0,7$  року (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

### Репродуктивний анамнез за віком

Вік абс.. %	20-35 pp. n=128 (100%)	36-45 pp. n=135 (100%)	n=263 (100%)
Первинне безпліддя	49 (38,3%)	52 (38,5%)	101 (38,4%)
Вторинне безпліддя	79 (61,7%)	83 (61,5%)	162 (61,6%)

За результатами дослідження рівень вторинного безпліддя був однаковим як у жінок активного репродуктивного – 61,7%, так і пізнього репродуктивного віку – 61,5%.

Первинне безпліддя достовірно частіше зустрічалося у групі пацієнок з множинною ЛМ (65,0%), тоді як серед пацієнок з поодинокими вузлами частота первинного безпліддя складала (38,0%). Частота вторинного безпліддя достовірно не відрізнялася залежно від кількості міоматозних вузлів і складала 49,0% при одиночній і 51,0% – при множинних вузлах ЛМ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

### Кількість міоматозних вузлів при різних формах безпліддя

Показники n, %	Кількість ЛМ вузлів					
	Солітарні вузли		від 2 до 4		$\geq 5$	
	n	%	n	%	n	%
Основна група n=263 (100%)	124	47	110	42	29	11
Безпліддя	124 (100%)		110 (100%)		29 (100%)	
Первинне безпліддя	46	377	52	47	10	35
n=101 (100%)	38%*		62%			
Вторинне безпліддя	78	63	65	53	19	65
n=162 (100%)	49%		51%			

Примітка. Достовірність відносно групи множинних вузлів \*  $p < 0,05$

При УЗД сонографічна структура вузлів була досить різною: вузли до 25-35 мм в діаметрі, характеризувалися високою ехогенною щільністю на відміну від вузлів діаметром від 40 до 95 мм, які ехогенно виглядали як гетерогенні утворення з нерівномірною акустичною структурою, однак всі вузли мали чітку ехопозитивну «капсулу». У хворих групи 2.2 діаметр виявлених вузлів, шляхом УЗД, коливався від 35 до 97 мм. Під час аналізу часу виникнення ЛМ, як патології, у цих пацієнток, на момент звернення, було виявлено, що тривалість існування, як ЛМ, так і безпліддя, коливалася від 2 року до 8 років. Тривалість безпліддя, і первинного, і вторинного, була найбільшою у групі жінок з множинною лейоміомою та прямо пропорційно зростала розмірам домінантного вузла матки, тобто залежала більшою мірою не від кількості, а від розміру вузлів ЛМ.

Отже, в середньому тривалість безпліддя у обстежених жінок основної групи 2.2 складала –  $6,6 \pm 0,7$  року, а тривалість захворювання ЛМ –  $7,6 \pm 0,7$  року.

Під час вивчення контрацептивного ананезу, були отримані результати щодо середнього віку початку та регулярності статевих стосунків, які свідчили про те, що не спостерігається достовірної різниці між цими даними, відповідно –  $18,9 \pm 0,2$ ,  $18,9 \pm 0,5$  та  $18,9 \pm 0,4$  років. Водночас серед структури контрацептивних методів, ВМК займала достовірно більшу частку – 72 (27,3%) серед осіб групи 2.2, в порівнянні з фертильними жінками з ЛМ та результатами контрольної групи – 10 (8,3%) і 10 (12,5%) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

#### Особливості статевого життя (абс., %)

Вік (роки)	2.2 група n=293	2.1 група n=121	2.К n=80
Середній вік початку статевого життя, $M \pm m$	$18,9 \pm 0,2$	$18,9 \pm 0,5$	$18,9 \pm 0,4$
Наявність постійного статевого партнера	223 (83,8%)	110 (91,0%)	78 (98,0%)
Застосування КОК, n, %	42 (16,0%)**	9 (7,4%)*	10 (12,5%)
Застосування ВМС, n, %	72 (27,3%)*	10 (8,3%*)	10 (12,5%)*
Застосування презерватива, n, %	57 (21,7%)*	39 (32,0%)*	25 (31,0%)
Не користувалися контрацепцією	92 (35,0%)*	63 (52,4%)**	35 (44,0%)

Примітка. Достовірність \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  відносно 2.К групи

Отримані результати відносно високої питомої ваги ВМК серед обстеженого контингенту, цілком співпадають з результатами ретроспективного етапу дослідження та відповідають, як нашим висновкам, так і незалежним висновкам вітчизняних та зарубіжних дослідників [88, 270], щодо тривалого використання ВМК, як чинника хронічного запального процесу ендометрію, що призводить до зниження його функціонального стану в період «вікна імплантації» [206, 279].

Отже, з огляду на те, що в контрацептивному анамнезі безплідних та фертильних пацієнок з ЛМ, порівняно з даними групи контролю (2.К), спостерігається високий відсоток осіб, які не користувалися будь якою контрацепцією (92 (35,0%), 63 (52,4%), 35 (44,0%), відповідно по групам, можна провести логічний зв'язок з високим відсотком запальних захворювань статевих органів серед даного контингенту. Так, в анамнезі 384 хворих на ЛМ, були виявлені 845 (100%) клінічних епізодів запальних інфекційних захворювань статевих органів. Середня кількість захворювань складала  $2,2 \pm 0,8$  на одну жінку. Давність вказівок у анамнезі на запальні захворювання коливалася від трьох до шести років.

Отже, за результатам проведених досліджень можна зробити висновок, що як в патогенезі ЛМ, так і в розвитку безпліддя, надзвичайно важливу роль відіграють запальні процеси репродуктивної системи, за рахунок змін запальних та прозапальних цитокінів, які є одними з учасників патогенезу запалення, і які, за рахунок аутокринно-паракринного впливу змінюють проліферативну активність гладком'язевих клітин та впливають на міометрій та тканину міоматозних вузлів, що також відмічають сучасні дослідники [219, 279].

При подальшому ретельному вивченні репродуктивного анамнезу пацієнок групи 2.2 була визначена велика питома вага перенесених абортів (табл. 4.5).

Слід зазначити, що в пізньому репродуктивному віці (36-45 pp.) питома вага абортів була меншою, ніж серед осіб активного репродуктивного віку (20-35 pp) відповідно – 58,0% та 42,0%.

## Репродуктивний анамнез жінок

Абс. вагітностей	20-35 p.			36-45 p.		
	1	2	≥3	1	2	≥3
Маткових n=110 (100%)	n=61 (55,0%)			n=49 (45,0%)		
	44	13	4	32	13	4
Позаматкових n=52 (100%)	n=29 (56,0%)			n=23 (44,0%)		
	19	100	-	16	7	-
Пологи n=42 (100%)	n=27 (64,0%)			n=22 (36,0%)*		
Термінові n=31 (73,9%)	n=31 (100%)					
	n=21 (68,0%)			n=10 (32,0%)**		
ППШ n=21 (68,0%)	n=21 (100%)					
	n=15 (71,4%)			n=6 (28,6%***)		
	15	-	-	6	-	-
КСР n=10 (32,0%)	n=10 (100%)					
	n=6 (32,0%)			n=4 (32,0%)		
	4	2	-	2	2	-
Передчасні пологи n=11 (26,1%)	n=11 (100%)					
	6 (67,0%)	-	-	5 (33,0%)**	-	-
Самовільне переривання вагітності n=26 (23,6%)	n=26 (100%)					
	n=12 (46,0%)			n=14 (54,0%)		
	6	4	2	7	5	2
Штучні аборти n=42 (100%)	n=22 (58,0%)			n=20 (42,0%)		
	13	7	2	12	6	2

Примітка. Достовірність \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  відносно вікової групи 20-35 років.

В анамнезі даного контингенту хворих спостерігалось від 1 до 4 абортів, відсоток штучних абортів був достовірно вище серед пацієнток активного

репродуктивного віку – 58,0% в порівнянні з результатом отриманим серед жінок пізнього репродуктивного віку – 42,0%, що цілком відповідає нашим попереднім результатам ретроспективного етапу, за даними якого – 40% безплідних пацієнток з ЛМ усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік.

Доля самовільного переривання вагітності склала – 23,6%, а серед них, викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів у 46,0%. При цьому мимовільні викидні в анамнезі дещо частіше зустрічались у пацієнток з одиничним міоматозним вузлом (10,0%) в порівнянні з хворими, що мали множинні міоматозні вузли (4,0%).

З огляду на те, що за нашими попередніми результатами ретроспективного етапу наукової роботи, відсоток ендокринопатій в соматичному анамнезі склав – 21,4%, зокрема автоімунний тиреойодит (АІТ), який спричиняє ендокринно-метаболічний дисбаланс і має суттєвий негативний вплив на вірогідність настання та виношування бажаної вагітності, навіть при успішному хірургічному усуненні структурної гінекологічної патології, як одного з чинників безпліддя [175].

Ми провели аналіз соматичного статусу жінок з ЛМ, враховуючи вищевказані фактори впливу на їх РЗ. Отримані результати свідчать про високу питомну вагу ендокринної патології та дизметаболічних порушень – 53,8% серед пацієнток з ЛМ. Підтвердженням цього є той факт, що в структурі соматичної патології, доброякісна патологія щитоподібної залози (ПЩЗ) зустрічалася у 28,0% осіб.

При порівнянні поміж собою отриманих даних від пацієнток 2.1 та 2.2 груп, було визначено, що у безплідних хворих на ЛМ, ПЩЗ зустрічалася на 3% частіше, ніж серед фертильних жінок з ЛМ. В структурі екстрагенітальної патології серед контингенту обох груп друге та третє місце займали, захворювання серцево-судинної (ЗССС) – 17,0% та сечовивідної (ЗСВС) – 12,9% (табл. 4.6).

**Частота і характер екстрагенітальної патології**

Показники Всього n=362 (100%)	2.2 група n=263	2.1 група n=121
ЗССС n=61 (100%)		
17,0%	45 (73,7%)*	16 (26,3%)
Ендокринні захворювання та дизметаболічні порушення n=192 (100%)		
53,0%	145 (75,3%)*	47 (24,7%)
Патологія ШКТ n=30 (100%)		
8,3%	20 (67,0%)*	10 (33,0%)
Захворювання нирок та сечового міхура n= 47 (100%)		
12,9%	33 (70,3%)*	14 (29,7%)

Примітка. \* – достовірність відносно групи 2.1  $p < 0,05$ .

Серед пацієток обох груп анемія була в 15,3%, алергія спостерігалася у 7,0%, у тому числі полівалентна – у 3,0% осіб. Отже, при порівнянні отриманих даних по характеру та структурі соматичної патології відмічається достовірно більший відсоток хронічних захворювань у безплідних пацієток з ЛМ, ніж у жінок 2.1 групи, які реалізували свою фертильну функцію. Тобто висока питома вага ендокринної патології (74,3%) відіграє суттєву роль у патогенезі розвитку безпліддя у пацієток з ЛМ, що цілком співпадає з результатами ретроспективного етапу дослідження.

#### **4.2 Вплив супутньої патології ЩЗ на перебіг безпліддя у жінок із ЛМ**

Відповідно до поставлених завдань, усім жінкам II етапу наукового дослідження, ми провели разом з ендокринологом комплексне обстеження ЩЗ. За результатами проведеного тиреоїдного скринінгу, ПЩЗ мали 218 (49,9%) жінок (табл. 4.7).



### Результати тиреоїдного скринінгу

Показники	2.2 група (n=263)		2.1 група (n=121)		2.К група (n=80)		Загальна к-сть пацієн- ток (n=464)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Наявність ПЩЗ	166	63,2*.**	33	38,0*	19	23,7	218	49,9
Відсутність ПЩЗ	97	36,8*.**	88	62,0*	61	77,5	246	50,1

Примітки:

- \* – достовірність р відносно групи 2.К  $p < 0,05$ ;
- \*\* – достовірність р відносно групи 2.1  $p < 0,05$ .

За нашими результатами, серед пацієток усього дослідницького контингенту, ПЩЗ найчастіше спостерігалась в групі безплідних пацієток з ЛМ, відповідно по групам: 2.2 – у 63,2%, 2.1 – 38,0%, 2.К – у 23,7%, відповідно  $p < 0,05$ ).

На тлі ПЩЗ, також, спостерігалися і дизметаболичні розлади (метаболичний синдром, ожиріння, цукровий діабет II типу і інсулінорезистентність). Вагові показники хворих обох груп розподілилися Отже: середня вага пацієток складала  $65,1 \pm 3,2$  кг, (квартілі 58 і 70,5 кг), мінімальна вага – 43 кг, максимальна – 113 кг. Середній зріст пацієток був –  $165,2 \pm 6,1$  см (квартілі 160 і 168 см), мінімальній зріст – 150 см, максимальний – 184 см. Середня маса тіла в 2.2 групі становила  $68,4 \pm 1,7$  кг, в 2.1 групі –  $70,8 \pm 2,1$  кг. Надлишкову масу тіла мали 16,1% обстежуваних з обох груп. Надмірна вага (індекс маси тіла (ІМТ) – 28,9) визначений у 8 (6,8%) жінок 2.1 групи і у 5 (4,2%) – 2.2 групи. Ожиріння I ст. (індекс маси тіла 30-34,9 ум. од. виявлено у 6 (5,1%) пацієток 2.1 групи і у 8 (6,8%) – 2.2 групи. Ожиріння II ст. (індекс маси тіла 35,0–39,9) відзначався у 2 (1,7%) пацієток 2.2 групи, так, і у 2 (1,7%) – 2.1 групи. Ожиріння III ст. виявлено у 1 (0,9%) пацієтки 2.2 групи. Отже, достовірних відмінностей по масі тіла і ІМТ у обстежуваних пацієток обох груп виявлено не було.

За результатами скринінгу функції ЩЗ (ТТГ, Т4вільн, АТ-ТПО) в групах пацієток з ЛМ переважало носійство АТ-ТПО на тлі АІТ, відповідно по групам 49,4% та 50,6,0% (табл. 4.8).

## Структура функціонального стану ЩЗ

Показники	2.2 група n=166 (100%)		2.1 група n=33 (100%)		2.К n=80 (100%)	
	n	%	n	%	n	%
Гіпотиреоз в ст. завершення АІТ n=56 (100%)						
• манифестний	23	41,0	-	-	-	-
• субклінічний	33	59,0	-	-	-	-
Гіпотиреоз в стадії мед.компенсації n=49 (100%)						
• в ст. завершення АІТ	36	73,4*	4	8,2	-	-
• післяопераційний	6	12,2*	3	6,2	-	-
Еутиреоїдний зоб n=45 (100%)						
Еутиреоїдний зоб	32	71,0*	10	23,0	3	6,0
• дифузний 21 (45,0%)	12	26,7*	6	13,3	3	6,7
• вузловий 13 (29,0%)	10	22,2*	3	6,7	-	-
• змішаний 7 (15,0%)	6	13,3*	1	2,2\-	-	-
• багатовузловий- 4 (11,0%)	4	8,9	-		-	-

Примітка. \* – достовірність р відносно групи 2.1  $p < 0,05$ .

Отже, структура ПЩЗ серед дослідницького контингенту складалася за МКБ-10 наступим чином: АІТ без порушення функції ЩЗ – 32,5%, еутиреоїдний зоб – 20,4%, гіпотиреоз на тлі АІТ – 46,8%. За результатами УЗ дослідження ЩЗ, під час якого визначався загальний об'єм ЩЗ за формулою J.Brunn та вивчалася її структура, було з'ясовано: серед пацієток з ЛМ 2.2 групи дифузне збільшенні об'єму ЩЗ більше 18 мм мали – 45,0% осіб (зоб ІБ ст- 45,0%, зоб ІА ст. – 35,0%, ІІ ст- 23,0%, ІІІ ст – не спостерігався; відповідно – середній об'єм ЩЗ був при ІА ступені –  $14,2 \pm 2,1$  мм, при ІБ ступені –  $13,8 \pm 2,6$  дифузний зоб, ІІ ступені –  $16,1 \pm 3,8$  мм), відповідно (табл. 4.9).

За нашим аналізом результатів УЗД ЩЗ, у віковому аспекті, спостерігається: загальний об'єм ЩЗ у підгрупі жінок 25-35 років він був  $14,22 \pm 1,19$  см<sup>3</sup>, а у підгрупі до 36-45 років –  $12,84 \pm 12,49$  см<sup>3</sup>.

## Структура патології ЩЗ

Показник	ПЩЗ n= 218 (100%)					
	2.2 група (n=166)		2.1 група (n=33)		2.К група (n=19)	
	N	%	n	%	n	%
АІТ n=74 (34,0%)						
АІТ n=71 (100%)	36	50,7*	16	22,5	16	22,5
Еутиреоїдний зоб n=45 (20,4%)						
Еутиреоїдний зоб n=45 (100%)	32	72,0*	10	23,0	3	5,0
Гіпотиреоз та тлі АІТ n=105 (45,3%)						
Гіпотиреоз n=105 (100%)	98	94,0*	7	6,0	-	-

Примітка. \* – достовірність р відносно групи 2.1  $p < 0,05$ .

Звертає увагу те, що частота вузлових утворень у ЩЗ була вірогідно більшою у жінок пізнього репродуктивного у порівнянні із особами активного репродуктивного віку, тобто, у віковій категорії 20-35 років такі зміни взагалі не спостерігаються (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

## Патологія ЩЗ з урахуванням віку

Показник	2.2. група n=166		2.1 група n=121		2.К група n=80	
ПЩЗ	n=166		n=33		n=19	
Вік (роки)	20-35 n=74 (100%)	36-45 n=92 (100%)	20-35 n=10 (100%)	36-45 n=23 (100%)	20-35 n=8 (100%)	36-45 n=11 (100%)
АІТ n=71	21 (28,0%)*#	9 (21,0%)*#	10 (100%)#	9 (39,1%)#	8 (34,7%)	8 (72,2%)
Еутирео ідний зоб n=45	11 (15,0%)*#	16 (17,5%)*#	-	7 (30,4%)#	-	3 (27,3%)
Гіпотиреоз n=105	42 (57,0%)*#	57 (61,5%)*#	-	7 (30,4%)	-	-

Примітка. \* – достовірність відносно вікових когорт 2.2 групи  $p < 0,05$ ; \*\* – достовірність відносно 2.К групи  $p < 0,05$ ; # – достовірність відносно 2.1 групи  $p < 0,05$ .

Отже, під час УЗД ЩЗ виявлялись класичні ознаки враження тиреоїдної тканини на тлі АІТ, в залежності від різної активності аутоімунного процесу: крупнозернистість, формування різних розмірів локусів із гіпер/гіпоехогенною інтенсивністю сигналу в тканинах ЩЗ [171]. Симптом стовщення капсули та фіброзні включення ЩЗ (зоб), виявляються у пацієток пізнього репродуктивного віку, що свідчить про досить тривалу патологію ЩЗ та пов'язують з початком запрограмованого віком фізіологічного зниження фертильності організму, і, пов'язаної з цим гормональної перебудови [189]. Збільшення загального об'єму ЩЗ у підгрупі жінок 25-35 років пояснюється маніфестацією АІТ, на тлі якої відбувається руйнація тиреоцитів під впливом аутоімунної агресії та значна інфільтрація імунокомпетентними клітинами тканин ЩЗ. Слід відмітити, що активізація аутоімунного процесу на тлі АІТ, відповідно призводить виснаженню та зриву адаптаційних механізмів загального імунітету, що сприяє розвитку супутньої гінекологічної патології [2, 288].

Зважаючи на вищевикладені міркування, ми вирішили провести співставлення результатів ультразвукового скринінгу ЩЗ з результатами анамнестичних даних по супутній гінекологічній патології.

В нашому дослідженні, під час УЗ скринінгу ЩЗ у пацієток з ЛМ, нами умовно були розділені по площі гіперехогенних ділянок : І ступінь – площа ділянок сягала 20,0% від загальної величини; II – площа ділянок становила 50,0% від загальної величини; III – площа ділянок була понад 50,0%, що також відмічають деякі автори [16, 47]. За результатами дослідження було виявлено, що І ступінь поширення процесу визначалася серед жінок з ізольованою ЛМ – у 15 (15,9%), II ступінь спостерігалася серед хворих з ЛМ та супутнім ендометріозом – 8 (8,5%), III ступінь розповсюдженості процесу мала місце у 20 (21,3%) осіб, серед пацієток з ЛМ та супутніми запальними процесами органів малого тазу. За нашими даними, в групі безплідних пацієток активного репродуктивного віку з сальпінгофоритом на тлі ЛМ, маніфестний гіпотиреоз спостерігався у 3,0%, а субклінічний в 7,0% клінічних випадках, а в групі фертильних пацієток з ЛМ та жінок контрольної групи він взагалі не виявлявся. У 18 (19,1%) осіб,

серед осіб обох груп дослідження, якісні УЗ-ознаки АІТ були відсутні. Вивчення супутньої ЛМ гінекологічної патології виявило значну обтяженість преморбідного фону у безплідних пацієнток в порівнянні з жінками груп 2.1 та 2.К.

За отриманими нами результатами – зовнішній геніальний ендометріоз різної локалізації ((ЗГЕ) серед жінок групи 2.2 зустрічався 1,9 разів частіше ніж серед груп 2.1 та 2.К (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

### Структура супутньої гінекологічної патології

Показник	2.2 група n=263		2.1 група n=121		2 К n=80		Кількість захворювань n=495 (100%)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Ендометріоз різної локалізації n=121 (100%)	98	37,2* **	23	19,0	-	-	121	25,0
Хронічні запальні процеси внутрішніх статевих органів n=73 (100%)	52	71,2* **	13	17,8*	8	10,9	73	15,0
Наявність тільки ЛМ n=56 (100%)	25	44,6*	31	55,4	-	-	56	11,3
СПКЯ n=75 (100%)	63	84,0* **	7	9,5*	5	6,5	75	15,2
Гіперпластичні процеси ендометрію n=93 (100%)	46	49,5* **	40	43,0*	7	7,5	93	19,0
Патологія шийки матки n=77 (100%)	35	45,4* **	34	44,2*	8	10,4	77	16,0

Примітка. \* – достовірність відносно групи 2.1 групи  $p \leq 0,05$ ; \*\* – достовірність відносно 2.К групи  $p \leq 0,05$ .

При порівнянні отриманих даних у груп 2.2, 2.1 та 2.К по між собою, було визначено, що ізольовано ЛМ зустрічається з вірогідно вищою питомою вагою 55,4% в групі фертильних жінок, ніж серед безплідних 44,6%. У структурі супутньої гінекологічної патології, найбільш характерним для безплідних хворих з ЛМ матки, була наявність високого відсотка ендокринно-метаболічних порушень: СПКЯ – 63 (84,0%), гіперпластичні процеси ендометрію – 46 (49,5%), патологія шийки матки – 35 (45,4%), порівняно результатами 2.1 та 2.К груп.

Звертає на себе увагу, що загальна кількість супутніх гінекологічних захворювань перевищує кількість пацієнток дослідницьких груп в 1,3 рази, що свідчить про наявність у деяких пацієнток мінімум два супутніх захворювання на тлі ЛМ. В серед супутніх гінекологічних захворювань – 495 (100%) найбільш високий відсоток займав ендометріоз різної локалізації, який був розповсюджений саме серед жінок з ЛМ – 98 (37,2%) та 23 (19,0%), і який був відсутнім в 2.К групі. Можливо, висока питома вага супутньої ендокринної патології сприяє розвитку саме такого поєданого патогенетичного варіанту безпліддя – ЛМ та ендометріоз; де, по перше, на тлі гормонально-дизметаболических розладів розвивається резистентність прогестеронових та естрогенових рецепторів ендометрію, які відповідають за створення умов імплантації, по друге, на тлі ЗГЕ активізується процес спайкоутворення і порушується функціональна здатність маткових труб, як транспортної системи зв'язку між сперматозоїдами та яйцеклітиною [185, 309].

Відповідно до отриманих даних, ми вирішили вивчити структуру гінекологічної патології у жінок з ЛМ та безпліддям з урахуванням наявності ПЩЗ (табл.4.12). Як видно з представлених даних, у жінок з ЛМ та ПЩЗ достовірно частіше відзначалася супутня гінекологічна патологія, ніж серед пацієнток з ЛМ без ПЩЗ, відповідно: ЗГЕ – у 88 (90,0%) та у 10 (10,0%) жінок; хронічні запальні процеси – у 46 (88,4%) та у 6 (11,5%) ( $p < 0,05$ ). При цьому, серед пацієнток з ЛМ на тлі гіпотиреозу має місце суттєвий рівень ендокринно – метаболічних розладів була вірогідно вищою і серед пацієнток з ПЩЗ, яка не супроводжується порушенням її функції: ЗГЕ – 56,0% та 44,3%, СПКЯ – 58,5% та 41,8%, гіперплазія ендометрію – 51,3% та 48,7% ( $p < 0,05$ ). Порівняно з цим, частота генітальної патології при еутиреозі була значно нижчою та вірогідно не різнилася з результатами отриманими від пацієнток групи 2.2 без ПЩЗ. Ми також виявили, що ЛМ майже з однаковою частотою зустрічалася як у безплідних жінок з ПЩЗ так і без. Крім цього, не був визначений взаємозв'язок між наявністю ЛМ та тою чи іншою формою ПЩЗ, можливо на в патогенезі розвитку ЛМ відіграє фактор тривалості ПЩЗ.

Отже для перевірки даної гіпотези, ми вивчили дані в анамнезі пацієнток 2.2/2.1 груп відносно частоти виявлення ЛМ та тривалості ПЩЗ. Нами отримані достовірні дані ( $p < 0,01$ ) відносно частоти виявлення ЛМ та ПЩЗ серед результатів різних груп. Так, серед пацієнток з безпліддям ЛМ була виявлена до діагностування ПЩЗ у 12,0% хворих, серед фертильних пацієнток – у 8,0%, тоді як серед безплідних жінок у 36,0% випадків прогресування ЛМ співпадало з тривалістю ПЩЗ, що дозволяє зробити висновок про патогенетичну роль наявної ПЩЗ в генезі ЛМ. Отже, 76,0% тривалість поєднаної патології (ЛМ та ПЩЗ) була 1-5 років і 24,0% – більше 5 років ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.12

**Структура гінекологічної захворюваності із урахуванням патології ЩЗ  
(абс. ,%)**

Показники	ПЩЗ n= 166					Не має ПЩЗ n= 97
	АІТ без порушення функції ЩЗ	Гіпотиреоз			Еутиреоїдний зоб	
		маніфестний	субклінічний	мед. компенсований		
Ендометріоз різної локалізації n=98 (100%)						
Ендометріоз різної локалізації	12 (12,3%)*	27 (27,5%)	22 (22,5%)	16 (16,4%) *	11 (11,3%) *	10 (10,0%)
		49 (56,0%)*, ** при n=88 (100%)				
Всього		88 (90,0%)*, **				10 (10,0%)
Хронічні запальні процеси n=52 (100%)						
Хронічні запальні процеси	6 (11,5%)	14 (27,0%)*	11 (21,2%)	9 (17,3%) *	6 (11,5%)	6 (11,5%)
		25 (54,3%)*, ** при n=46 (100%)				
Всього		46 (88,4%)*, **				6 (11,5%)
Наявність тільки ЛМ n=25 (100%)						
Наявність тільки ЛМ	4 (16,0%)	5 (20,0%)	5 (20,0%)	3 (12,0%) *	4 (16,0%)	4 (16,0%)
		12 (57,1%)*, ** при n=21 (100%)				
Всього		21 (84,0%)*, **				4 (16,0%)

Показники	ПЩЗ n= 166					Не має ПЩЗ n= 97
	АІТ без порушення функції ЩЗ	Гіпотиреоз			Еутире- оїдний зоб	
		маніфестний	субклінічний	мед. компен- сований		
СПКЯ n = 63 (100%)						
СПКЯ	9 (14,3%) *	17 (27,0%)***	14 (20,4%)	9 (14,3)%	7 (12,0%)	7 (12,0%)
		31 (58,5%)*,** при 53 (100%)				
Всього	53 (84,2%) *					7 (15,8%)
Гіперплазія ендометрію n=46 (100%)						
Гіперплазія ендометрію	6 (13,0%) *	11 (24,0%) ***	9 (20,0%)	6 (13,0%)	7 (15,0%)	7 (15,0%)
		20 (51,3%)*,** при 39 (100%)				
Всього	39 (85,0%) *,**					7 (15,0%)
Патологія шийки матки n=35 (100%)						
Патологія шийки матки	6 (17,1%) *	9 (26,0%)	6 (17,1%)	4 (11,9%) *	5 (14,0%)	5 (14,0%)
		15 (50,0%)*,** при 30 (100%)				
Всього	30 (86,0%) *,**					5 (14,0%)

Примітка. \*- достовірність відносно жінок без ПЩЗ групи 2.2  $p < 0,05$ ; \*\* – достовірність між підгруп з ПЩЗ  $p < 0,05$ ; \*\*\*- достовірність між підгруп гіпотиреозу  $p < 0,05$ .

Ми визначили також сонографічні характеристики ЛМ за тривалістю існування і характеру її перебігу, як патології: самостійної (ЛМ без ПЩЗ) та поєднаної (ЛМ та ПЩЗ). Отже, ЛМ, яка протікала самостійним захворюванням та тривалістю від моменту діагностики до звернення в клініку від 1 до 3-х років, характеризувалася невеликою кількістю, в середньому  $2,0 \pm 0,8$ , ізоехогенних та гіпоехогенних вузлів, з чіткою гіперехогенною капсулою, переважно середніх  $4 \pm 1,5$  см розмірів, локалізацією SM від 0-2 за класифікації PALM-COEIN



(рекомендованих FIGO) та O3,O5,O7 розташованих здебільшого по бокових поверхнях та біля дна матки. Перебіг ЛМ, без супутньої соматичної та гінекологічної патології, з тривалістю від моменту діагностики до звернення в клініку від 3 до 5 років, характеризувалася кількістю вузлів від 1 до 4 ізоехогенних та гіперехогенних, з УЗ ознаками дистрофії вузлів (у випадках «свіжих» трофічних порушень) – гіпоехогенні ділянки і анехогенні порожнини; за умов тривалих дегенеративних змін – підвищення ехогенності та наявність акустично щільних включень (петрифікатів) у тканині вузла, розмірами від 5 до 8 см, трансмуральною локалізацією SM – 2 та O 3-6 розташованих здебільшого по бокових поверхнях матки. Комбінована із супутніми гінекологічними захворюваннями, зокрема ЗГЕ, ЛМ характеризуються множинно-вузловим ростом здебільшого гіпоехогенних однорідних за структурою вузлів, розмірами  $6,0 \pm 1,5$  см, переважно O4 типу, з локалізацією по задній стінці матки або перешийкового розташування. На відміну від вищевказаного, у разі поєднання ЛМ з ПЩЗ здебільшого виявляли множинно-вузловий ріст (в середньому до 5) ізоехогенних за ехоструктурою, різними за розмірами – від 3 до 7 см (середньому  $5,0 \pm 1,5$  см) вузлів, переважно O3-6 типу, розташованих здебільшого по бокових поверхнях та біля дна матки (тривалість поєднаної патології (ЛМ та ПЩЗ) від 3 до 5 років). При тривалості перебігу як ЛМ, так і ПЩЗ до 3 років спостерігалась тенденція до множинних вузлів SM 1 – 2 типу, розмірами від 0,5 до 15,0 мм або солітарними вузлами від 30 до 55 мм, які візуалізуються як гіпоехогенні, однорідні, з чіткою гіперехогенною капсулою утворення по задній та передній стінці матки.

#### **4.3 Вплив віку на репродуктивну функцію жінок із ЛМ**

За віком у жінок активного репродуктивного віку ( $n=224$  (100%)), як самостійне захворювання ЛМ, спостерігали у 37 (16,5%); у пізньому репродуктивному періоді  $n=160$  (100%), ЛМ ізольовано була у 19 (12,0%) жінок, про що свідчить обтяженість преморбідного фону ЛМ соматичними та гінекологічними захворюваннями пацієнток старшого віку. При аналізі отриманих результатів, що стосуються факторів розвитку безпліддя у пацієнток з ЛМ, нами були визначені

деякі особливості, що різняться від загально популяційної структури безпліддя (табл. 4.13). Так, за сучасними вітчизняними та закордонними науковими літературними джерелами [20, 314], перше місце серед причин безпліддя подружніх пар активного репродуктивного віку займає трубно-перитоніальний фактор – 40%. На другому та третьому місцях – зовнішній геніальний ендометріоз (ЗГЕ) та ендокринні порушення; 10% займає матковий фактор, 15% – чоловічий фактор, а також 22% складає ідіопатичне безпліддя (останні два фактори ми не включали у наукове дослідження).

Таблиця 4.13

### Структура безпліддя (абс., %).

Фактори безпліддя	Безпліддя		
	Первинне	Вторинне	Загальна кількість n=263 (100)%
	101 (100%)	162 (100%)	
Трубно-перитоніальний	18 (17,8%)	39 (24,0%)	57 (21,7%)
ЗГЕ	21 (20,7%)	32 (31,6%)	53 (20,1%)
Ендокринний фактор	50 (49,5%)	67 (41,3%)	117 (44,5%)
Матковий фактор	12 (11,8%)	24 (14,8%)	36 (13,7%)

За отриманими нами результатами, можна визначити, що структура первинного та вторинного безпліддя у жінок з ЛМ суттєво різниться за віком (табл. 4.14). Отже, провідне місце по результатам нашого дослідження, займає ендокринний фактор – 44,5%, як серед пацієток з ЛМ активного, так і серед хворих пізнього репродуктивного віку, відповідно – 23,7% та 25,7%, хворих з ЛМ. Стосовно зовнішнього геніального ендометріозу (ЗГЕ), як чинника безпліддя, та трубно-перитоніального і маткового факторів (МФ) безпліддя, то отримані нами результати співпадають з даними, описаними в сучасних вітчизняних та зарубіжних наукових джерелах [18, 317 ], відповідно – ТПФ – 21,7%, ЗГЕ -20,1%, МФ-13,7%.

## Структура безпліддя за віком (абс., %)

Показник	20-35 р.		36-45 р.	
	абс.	%	абс.	%
Первинне безпліддя n=101 (100%)				
Трубно-перитонеальний фактор	7	6,9	11	10,9
ЗГЕ	11	10,9	10	9,9
Ендокринний фактор	24	23,7	26	25,7
Матковий фактор	7	6,9	5	4,9
Всього	49	48,5	62	51,5
Вторинне безпліддя n=162 (100%)				
Трубно-перитонеальний фактор	20	13,3	19	11,7
ЗГЕ	17	10,5	15	9,3
Ендокринний фактор	31	19,1	36	
Матковий фактор	11	6,8	13	8,0
Всього	79	48,7	83	51,2

При аналізі причин безпліддя монофакторні причини були визначені лише у незначній кількості пацієнок як пізнього так і активного репродуктивного віку, а у 68,0% хворих групи 2.2 були визначені декілька факторів порушення репродуктивного здоров'я, так як різні лікувальні процедури у даного контингенту хворих, в тому числі і оперативні втручання, навіть як що вони були виконані з метою лікування безпліддя, можна розглядати як чинники розвитку трубно-перитонеального і маткового факторів безпліддя, через високу вірогідність розвитку спайкової хвороби (СХ). Виражена СХ органів малого тазу, за анамнестичними даними УЗД, частіше зустрічалася у хворих, яким було виконано екстрене оперативне втручання з дренування черевної порожнини, а також при плановій міомектомії, чи коагуляція та видалення вогнищ ендометріоз. Високу вірогідність відсоток розвитку СХ при операціях, чи пологах шляхом кесарського розтину,

можна пояснити обставинами операцій (попадання у черевну порожнину згортків крові), а у разі кесаревого розтину – навколоплідних вод та меконію). У пацієнток з оперативними втручаннями в анамнезі було проведено детальний аналіз наступних клініко-анамнестичних факторів: хірургічний доступ; профіль оперативного лікування (гінекологічний, хірургічний); обсяг оперативних втручань; терміновість виконання оперативних втручань; кількість перенесених оперативних втручань; давність перенесеного оперативного втручання. Дані про частоту оперативних втручань у контингенту жінок, що входять в групи дослідження (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

### Частота оперативних втручань залежно від віку

Показники	20-35 pp.			36-45 pp.		
	2.2 n=128 (100%)	2.1 n=96 (100%)	2К n=42 (100%)	2.2 n=135 (100%)	2.1 n=25 (100%)	2К n=38 (100%)
	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)	абс.ч. (%)
Були операції	108 (84,4%)**	50 (52,0%)*	9 (19,0%)	107 (79,3%)	25 (100%)	28 (73,6%)
Не оперувалися	20 (15,6%)**	46 (48,0%)*	33 (81,0%)	28 (20,7%)	-	10 (26,4%)

Примітка. Достовірність відносно 2.К групи: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Згідно результатам, серед обстежених нами хворих з ЛМ обох груп 2.2 та 2.1 оперативне лікування було проведено у 84,4% та 52,0% жінок у порівнянні з отриманими даними у 2.К групі – 46,2%. Згідно цих даних, з усіх прооперованих – 327 (100%), жінки пізнього репродуктивного віку (36-45 р.) склали половину – 163 (50,7%), а переважну більшість оперативних втручань в анамнезі відмічали жінки групи 2.2 – 65,7%, порівняно з групами 2.1 – 23,0% та 2.К – 11,3% відповідно. Невідповідність числа пацієнток загальній кількості операцій пояснюється наявністю поєднання декількох оперативних втручань на одну пацієнтку. Середня кількість операцій на одну пацієнтку склала  $1,5 \pm 0,7$  при коливаннях від одного до кількох оперативних втручань.

Дані про перенесені оперативні втручання у жінок груп дослідження представлені в таблиці 4.16.

Таблиця 4.16

### Кількість оперативних втручань та їх розподіл

Показники	Групи			Всього пацієнток, n= 327 (100%)	Абс. кількість операцій n= 495 (100%)
Абс. число %	2.2 n= 215 (100%)	2.1 n= 75 (100%)	2.К n= 37 (100%)		
<b>Лапаротомія</b>					
Всього пацієнток	58 (27,0%)*	8 (10,7%)	3 (8,1%)	69 (21,1%)	-
Абс. к-ість операцій	69 (72,3%)*	10 (24,1%)*	3 (3,6%)	82 (100,0%)	82 (17,0%)
Планові n= 44 (100%)	40 (91,0%)	4 (9,0%)	-	44 (53,6%)	-
Ургентні n= 38 (100%)	29 (76,3%)*	6 (15,7%)*	3 (8,0%)	38 (46,4%)	-
<b>Лапароскопія</b>					
Всього пацієнток	75 (34,9%)*	24 (32,0%)*	24 (64,9%)	123 (37,6%)	-
Абс. к-сть операцій,%	110 (65,4%)*	30 (18,0%)	28 (16,6%)	168 (100%)	168 (34,0%)
Планові n= 108 (100%)	70 (64,5%)*	18 (17,0%)	20 (18,5%)	108 (64,3%)	-
Ургентні n= 60 (100%)	40 (67,0%)*	12 (31,7%)*	8 (13,0%)	60 (35,7%)	-
<b>Гістероскопія</b>					
Всього пацієнток	40 (18,6%)	11 (24,3%)		51 (15,5%)	
Абс. к-сть операцій,%	78 (76,5%)	24 (23,5%)	-	102 (100%)	102 (20,0%)
Планові n= 70 (100%)	52 (74,2%)	18 (25,7%)	-	70 (68,6%)	-
Ургентні n= 60 (100%)	26 (43,4%)	6 (56,6%)	-	32 (31,4%)	-

Показники	Групи			Всього пацієнток, n= 327 (100%)	Абс. кількість операцій n= 495 (100%)
Абс. число %	2.2 n= 215 (100%)	2.1 n= 75 (100%)	2.К n= 37 (100%)		
<b>ВСПМЦК</b>					
Всього пацієнток	42 (19,5%)*	19 (25,4%)	10 (27,0%)	71 (21,7%)	-
Абс. к-сть операцій,%	106 (74,2%)*	27 (19,0%)*	10 (6,8%)	143 (100%)	143 (29,0%)
Планові n= 81 (100%)	63 (78,0%)*	8 (9,6%)	10 (12,4%)	81 (56,6%)	-
Ургентні n= 61 (100%)	43 (69,3%)	19 (30,7%)	-	62 (43,4%)	-
Всього планових	225 (69,8%)*	67 (20,8%)*	30 (9,4%)	322 (100%)	322 (65,0%)
Всього планових	138 (79,7%)*	24 (13,8%)*	11 (6,5%)	173 (100%)	173 (35,0%)

Примітка. Достовірність \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  відносно 2.К групи.

Серед пацієнток різних груп, планові оперативні втручаннями, були виконані у 322 (65,0%), а ургентно -173 (35,0%) пацієнток, з них лапароскопічним – у 168 (34,0%) пацієнток, лапаротомічним – 82 (17,0%) доступами, відповідно до загального числа оперативних втручань – 495 (100%), що свідчить про високий рівень ендоскопічних операцій в структурі оперативних втручань, як по загально хірургічному, так і по гінекологічному профілю. Показами до оперативних втручань в ургентному порядку були, з причин гінекологічної патології – кесарів розтин, апоплексія яєчника (3,6% і 6,9%), позаматкова вагітність (3,6% і 6,9%), перфорація матки (3,6% і 6,9%); з причин хірургічної патології – апендектомія (18,8% і 15,5%), резекція кишковика (3,6% і 6,9%), холецистектомія (2,8% і 1,7%), герніопластика (ущільнена кила) (2,8% – 2%). Зважаючи на те, що за результатами нашого дослідження провідне місце займає ендокринний фактор – 44,5%, як серед пацієнток з ЛМ активного, так і серед хворих пізнього репродуктивного

віку, відповідно – 23,7% та 25,7%, хворих з ЛМ, ми визначили за необхідність провести ретельний аналіз функціонального стану регулятивної вісі гіпофізарно-тиреоїдно-яєчникової ланки репродуктивної системи жінок досліджуваних груп.

#### 4.4 Стан гормонального гомеостазу та особливості менструальної функції

За результатами проведених досліджень гормонального балансу у обстежених жінок можна констатувати, що у 63,0% особи 2.2 та 2.1 груп мали місце дисгормональні порушення (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

#### Показники гормонального гомеостазу ( $M \pm m$ ).

Показники	Групи			Достовірність відносно 2.К
	2.К (n=80)	2.1 (n=121)	2.2 (n=263)	
ЛГ (мМО/мл)	4,8±0,4	5,7 ± 0,6	8,6±1,1	p=0,28 та 0,05
ФСГ (мМО/мл)	3,5±0,5	3,8±0,5	7,4±0,5	p=0,49 та 0,01
ТТГ (мкМО/мл)	2,2±0,3	3,3±0,7	5,8±0,8	p=0,06 та 0,01
FT4 (пг/мл)	19,5±0,5	20,3±0,7	22,3±2,7	p=0,35 та 0,05
Пролактин (нг/мл)	8,3±0,7	9,2±1,3	48,2±3,2	p=0,06 та 0,001
E <sub>2</sub> (пг/мл)	45,9±2,9	45,6±1,2	40,0±3,9	p=0,23 та 0,18
Прогестерон (нмоль/л)	25,7±2,4	18,5±1,5	5,5±0,5	p=0,05 та 0,001
Індекс вільного тестостерону нмоль/л)	1,6±0,1	1,7±0,2	3,1±0,4	p=0,35 та 0,05
Кортизол (нмоль/л)	248,1±24,9	316,4±12,9	328,1±13,1	p=0,35 та 0,05
ДЕГА-С (мкмоль/л)	198,3±6,8	127,3±12,3	157,3±16,3	p=0,35 та 0,21
17-ОП (нмоль/л)	2,8±0,3	2,6±0,2	2,7±0,3	p=0,25 та 0,24

За даними аналізу показників тиреоїдного гомеостазу встановлено, що ЛМ найчастіше розвивається у жінок з хронічним аутоімунним тиреоїдитом, здебільшого на тлі нормальної або зниженої функції ЩЗ.

При дослідженні гормонального статусу нами було отримано наступні результати: базальний рівень естрадіолу (E2) коливався від 24 до 90 пг / мл у жінок 2К , від 15 до 320 – у хворих 2.1 , від 20 до 74 – у пацієток 2.2 групи, склавши в середньому в досліджуваних групах  $45,9 \pm 2,9$ ;  $75,6 \pm 15,2$  і  $46,0 \pm 8,9$  пг/мл відповідно. Рівень прогестерону (П) мав значення від 10 до 100 нмоль/л у пацієток 2К групи; від 8 до 95 нмоль/л – у пацієток 2.1 групи; від 5,3 до 22,5 нмоль/л – у пацієток 2.2 групи, в середньому складав по групам  $27,7 \pm 7,4$ ,  $10,5 \pm 4,5$  і  $5,5 \pm 1,9$  нмоль/л. Значення ФСГ в першу фазу менструального циклу мали значення від 3,8 до 8,7 мМО/мл у пацієток 2К групи; від 3,8 до 9,3 мМО/мл – у пацієток 2.1 групи від 6,2 до 21 мМО/мл – у пацієток 2.2 групи, в середньому по групам  $3,5 \pm 0,5$ ;  $3,8 \pm 0,5$  і  $7,4 \pm 0,5$  мМО/мл відповідно. Зміст ЛГ в першу фазу менструального циклу у пацієток 2К групи варіював від 2 до 3,5 мМО/мл; у пацієток 2.1 групи – від 1,5 до 10,4 мМО/мл; у пацієток 2.2 групи – від 2 до 60 мМО/мл, в середньому, по групах –  $4,8 \pm 0,4$ ;  $5,7 \pm 0,6$  і  $8,6 \pm 1,1$  мМО/мл. Співвідношення ЛГ/ФСГ коливалося від 0,19 до 2,09 та, в середньому, складало групах  $0,6 \pm 0,1$ ;  $0,9 \pm 0,1$  і  $0,6 \pm 0,2$  відповідно. Рівень пролактину (Прл) мав коливання від від 83 до 538 у пацієток 2К групи, від 100 до 726 мМО/мл – у пацієток 2.1 групи, від 80 до 1200 – у пацієток 2.2 групи в середньому в досліджуваних групах  $356,5 \pm 36,7$ ;  $387,7 \pm 38,2$  і  $332,1 \pm 80,5$  мМО/л відповідно. Відносно вмісту андрогенів, наднирничкового походження, статистично значимо не різнився в групах дослідження та не перевищував аналогічний показник у групі 2К.

Оцінка сумарних даних у пацієток з ЛМ показало, що ЛМ частіше супроводжувалася: гіперпролактинемією у фертильних з ЛМ у 31,0% та 47,7% у безплідних жінок з ЛМ ( $p < 0,05$ ) груп з найвищими середніми показниками концентрації даного гормону разі поєднання ЛМ і гіпотиреозу. Величина відношення ЛГ/ФСГ перевищувала в групі 2.2 показники в групі 2.1 та 2.К. Концентрація ЛГ у безплідних жінок з ЛМ вище майже в 2 рази від показників 2К та в 1,5 рази від результатів 2.1 груп, що пояснюється наявністю виразної



гіпогестагенії серед жінок з ЛМ пізнього репродуктивного віку та поєднанням безпліддя з ПЩЗ. Так, концентрація прогестерону в крові у II фазу менструального циклу у жінок з ЛМ різнилася за віком: в активному репродуктивному та в пізньому репродуктивному віці (відповідно,  $18,5 \pm 1,5$  та  $13,2 \pm 1,2$  нмоль/л), була істотно нижчою, ніж у здорових жінок 2К групи, відповідно за тими ж віковими періодами ( $25,7 \pm 2,4$  і  $23,4 \pm 1,9$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Дослідження естрогенної насиченості показало, що у більшості жінок з ЛМ вміст естрогенів був у межах норми, однак у пацієток пізнього репродуктивного віку, з ЛМ та безпліддя на тлі ПЩЗ вміст естрадіолу був нижче ( $E_2 = 40,0 \pm 3,9$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) і, відповідно рівень ФСГ вище ніж у пацієток 2.1 та 2.К груп. Що стосується індексу вільного тестостерону, то він був в майже в 1,5 рази більше у безплідних пацієток з ЛМ, в порівнянні з результатами груп 2.1 та 2.К, незалежно від віку, що може вказувати на роль гіперандрогенії у розвитку синдрому полікістозних яєчників з хронічною ановуляцією, особливо на тлі захворювань ЩЗ.

Концентрації ДГЕА-С та кортизолу (К) вірогідно не відрізнялась в групах 2.2 та 2.1 від величини групи 2К. Виявлені зміни продукції гонадотропнів на тлі нормальних та підвищених концентрацій естрогенів свідчать про порушення центральних механізмів регуляції та зворотного зв'язку в гіпофізарно-тиреоїдно-яєчничкової системі у безплідних жінок з поєднаною патологією (ЛМ та ПЩЗ). Це свідчить про те, що ЛМ не є єдиним фактором розвитку безпліддя, а дизгормональні зміни на тлі ПЩЗ впливають як на патогенез безпліддя так і на перебіг ЛМ.

Виявлені гормональні зміни, зокрема високі концентрації показників гонадотропних, зниження стероїдних високі концентрації показників гонадотропних гормонів (Прл, ЛГ і ФСГ), поряд із гіперандрогенією, поряд із гіперандрогенією на тлі гіпофункції ПЩЗ, у пацієток з поєднаною патологією (ЛМ та ПЩЗ), вказують на ключову роль ЩЗ в порушеннях центральної регуляції оваріально- менструального циклу. Загальна структура ПМФ серед пацієток дослідницького контингенту відображена в таблиці 4.18.

## Частота та структура ПМФ

Показник	2.2 група n= 263	2.1 група n = 121	2.К n=80	Всього ПМФ n=270 (100%)
Гіперменорея n=33 (100%)	21 (63,7%) <sup>***</sup>	10 (30,4%) <sup>*</sup>	2 (5,9%)	n=33 (12,4%)
Метроррагія n=36 (100%)	26 (73,0%) <sup>**</sup>	10 (27,0%)	-	n=36 (13,4%)
Меноррагія n=31 (100%)	20 (64,5%) <sup>***</sup>	9 (29,0%) <sup>*</sup>	2 (6,5%)	n=31 (11,6%)
Поліменорея n= 27 (100%)	17 (63,0%) <sup>***</sup>	6 (23,0%) <sup>*</sup>	4 (14,0%)	n= 27 (10,1%)
Опсоменорея n=27 (100%)	27 (100%)	-	-	n=27 (10,1%)
Вкорочення МЦ n=43 (100%)	30 (70,0%) <sup>**</sup>	9 (21,0%) <sup>*</sup>	4 (9,0%)	n=43 (11,5%)
Вторинна аменорея n=23 (100%)	23 (100%)	-	-	n=23 (8,6%)
Альгодисменорея n=50 (100%)	31 (62,0%) <sup>***</sup>	8 (16,0%) <sup>*</sup>	11 (22,0%)	n=50 (18,7%)
Всього ПМФ	195 (73,0%) <sup>***</sup>	52 (20,0%) <sup>*</sup>	23 (7,0%)	n= 270 (100%)

Примітка. статистично значима різниця ( $p < 0,05$ ): \* – між показниками 2.2 та групи 2К (I фаза менструального циклу); \*\* - між показниками 2.2 та групи 2.1.

З огляду на значимість наявності в соматичному анамнезі патології ЩЗ, як предиктору порушення функціонального стану РЗ, нами був проведений аналіз показників менструальної функції в залежності від наявності/відсутності ПЩЗ у пацієнок з ЛМ (табл. 4.19). За отриманими даними, найчастішими ПМФ на тлі ПЩЗ, є нерегулярні менструації за типом опсоменореї. Порушення тривалості менструальної кровотечі серед безплідних пацієнок з ПМФ та ЛМ зустрічалися у вигляді – меноррагії у 23,4% жінок, гіпер-та поліменореї – у 8,5%, укорочення менструального циклу – 8,5% та вторинна аменорея – у 8,5% осіб.

## Особливості менструальної функції від наявності/відсутності ПЦЗ

ПМФ	Наявність ПЦЗ n=218			Відсутність ПЦЗ n=246			
	2.2 n=166	2.1 n=33	2.К n=19	ПМФ	2.2 n=97	2.1 n=88	2.К n=61
Гіперменорея n=33 (100%)	n=25 (76,0%)*			n= 8 (24,0%)			
n=25 (100%)	16**# 64,0%	7# 28,0%	2 8,0%	n= 8 (100%)	5*** 62,5%	3 37,5%	-
Метроррагія n=36 (100%)	n=24 (67,0%)*			n= 12 (33,0%)			
n=24 (100%)	17** 71,0%	7 29,0%	-	n= 12 (100%)	9*** 75,0%	3 25,0%	-
Меноррагія n=31 (100%)	n=23 (74,2%)*			n= 8 (25,8%)			
n=23 (100%)	15**# 65,3%	6# 26,0%	2 8,7%	n=8 (100%)	5*** 62,5%	3 37,5%	-
Поліменорея n= 27 (100%)	n=17 (63,0%)*			n= 10 (37,0%)			
n=17 (100%)	12**# 70,6%	3# 17,7%	2 11,7%	n=10 (100%)	5***## 50,0%	3## 30,0%	2 20,0%
Опсоменорея n=27 (100%)	n=18 (67,0%)			n= 9 (34,0)			
n=18 (100%)	18 100%	-	-	n=9 (100%)	9 100%	-	-
Вкорочення МЦ n=43 (100%)	n=29 (67,4%)*			n= 14 (32,6%)			
n=29 (100%)	21**# 72,4%	6# 21,0%	2 6,6%	n=14 (100%)	9***## 64,2%	3## 21,5%	4,3%
Вторинна аменорея n=23 (100%)	n=13 (56,3%)*			n= 10 (43,7%)			

ПМФ	Наявність ПЩЗ n=218			Відсутність ПЩЗ n=246			
	2.2 n=166	2.1 n=33	2.К n=19	ПМФ	2.2 n=97	2.1 n=88	2.К n=61
n=13 (100%)	13 100%	-	-	n=10 (100%)	10 100%	-	-
Альгодис менорея n=50 (100%)	n=24 (48,0%)*			n= 26 (52,0%)			
n=24 (100%)	15** # 62,5%	4# 16,5%	5 21,0%	n=26 (100%)	16*** ## 61,5%	4## 15,5%	6 23,0%
Всього n=173 (100%)*	127** # 73,4%	33# 19,1%	13 7,5%	n=97* (100%)	68*** # 70,0%	19## 20,0%	10 10,0%

## Примітки:

1. \*- достовірність різниці відносно показників пацієток з та без ПЩЗ  $p \leq 0,05$ ;
2. \*\* - достовірність різниці між показниками груп 2.2 та 2.1 (з ПЩЗ)  $p \leq 0,05$ ;
3. \*\*\* - достовірність різниці між показниками груп 2.2 та 2.1 (без ПЩЗ)  $p \leq 0,05$ ;
4. # – достовірність різниці показників 2.2 та 2.1 відносно 2К (з ПЩЗ)  $p \leq 0,05$  ;
5. ## – достовірність різниці показників 2.2 та 2.1 відносно 2К (без ПЩЗ)  $p \leq 0,05$ .

Також була виявлена наступна залежність: при зобі I ступеня менструальна функція порушувалася у 83,3% осіб, за типом метроррагії (25%) та гіперполіменореї (8,5%). Більш істотно ця функція була порушена у пацієток із II ступенем зобу (16,7%), за типом укорочення менструальної функції – (20%) та вторинної аменореї – (14,2%,  $p < 0,05$ ). Враховуючи те, що в нашому дослідженні нам не вдалося виявити III ступінь зоба, то відповідно дані по цій категорії пацієток не досліджувалися. Наведені дані наочно демонструють наявність залежності між частотою ПМФ та ПЩЗ, особливо на тлі зниження функції ЩЗ. Тривалий некомпенсований гіпотиреоз призводить до хронічної ановуляції і дисфункціональним матковим кровотечам, тому ми вирішили ретельно проаналізувати характер менструальної функції у безплідних пацієток, як на тлі, так без ПЩЗ (табл. 4.20).

## Структура ПМФ в залежності від віку та наявності ПЩЗ

Група	2.2 ЛМ та ПЩЗ n=166							
Вік (,роки)	20-35 pp							
ПМФ	Гіперменорея	Метрорагія	Меноррагія	Поліменорея	Опсоменорея	Вк. МЦ	Вт. аменорея	Альгодисменорея
АІТ n=21 (100%)								
ПМФ n=19 (90,4%)	3 (14,3%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	-	6 (28,6%)
Еутиреоїдний зоб n=11 (100%)								
ПМФ n= 11 (100%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	2 (18,2%)	2 (18,2%)	-	-
Гіпотиреоз n=42 (100%)								
ПМФ n=21 (50,0%)	2 (9,5%)	4 (19,1%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)	4 (19,1%)	5	-	2 (9,5%)
Всього ПМФ n= 51 (69,0%)	ПЩЗ n=74 (100%)							
	7 (9,4%)	8 (11,0%)	7 (9,4%)	4 (5,4%)	8 (11,0%)	9 (12,1%)	-	8 (11,0%)
ПМФ n= 51 (100%)								
Всього	7 (14,0%)	8 (16,0%)	7 (14,0%)	4 (6,0%)	8 (16,0%)	9 (18,0%)	-	8 (16,0%)

Продовження табл. 4.20

Група	2.2 ЛМ та ПЩЗ n=166							
Вік (,роки)	36-45 pp							
ПМФ	Гіперменорея	Метрорагія	Меноррагія	Поліменорея	Опсоменорея	Вк. МЦ	Вт. аменорея	Альгодис-менорея
ПМФ 1	2	3	4	5	6	7	8	9
АІТ n=19 (100%)								
ПМФ n=19 (100%)	3 (14,3%)	3 (14,3%)*	2 (9,5%)*	3 (14,3%)*	2 (9,5%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	3 (14,3%)*
Еутиреоїдний зоб n=16								
ПМФ n= 16 (100%)	3 (18,8%)	3 (18,8%)	2 (12,5%)*	1 (16,7%)*	1 (16,7%)	2 (12,5%)*	2 (12,5%)	2 (12,5%)
Гіпотиреоз n=57								
ПМФ n=41 (72,0%)	3 (7,3%)	3 (7,3%)*	4 (9,8%)	4 (9,8%)	7 (17,1%)	8 (19,5%)	10 (24,4%)	2 (4,9%)*
Всього	ПЩЗ n=92 (100%)							
ПМФ n=76 (82,6%)	9 (9,8%)	9 (9,8%)	8 (8,7%)	8 (8,7%)*	10 (10,8%)	12 (13,0%)	13 (14,1%)	7 (7,6%)*
Всього	ПМФ n= 76 (100%)							
	9 (12,0%)	9 (12,0%)	8 (10,5%)	8 (10,5%)*	10 (13,1%)	12 (15,8%)	13 (23,2%)	7 (12,5%)*

Примітка. \* – достовірність  $p < 0,05$  відносно віку 20-25 років.

У безплідних жінок з гіпотиреозом в структурі – 12 (25,5%); метроррагія відзначена у 11 (23,4%), з однаковою частотою зустрічалися – меноррагія у 8,5% жінок, гіпер- та поліменорея – у 8,5%, укорочення менструального циклу – 8,5% та вторинна аменорея – у 8,5% осіб. Рясні, тривалі та часті менструації (гіперполіменорея) виявлялися достовірно частіше у жінок з ЛМ порівняно з пацієнтками з ЛМ та ПЩЗ (35,4% і 17,0%;  $p < 0,05$ ) і фертильними жінками з ЛМ без патології ЩЗ (26,9% і 12,5%), ( $p < 0,05$ ) що достовірно відрізнялося від аналогічного показника у безплідних жінок з АІТ та жінок з ЛМ без патології ЩЗ, відповідно – (6,3% і 3,2%,  $p < 0,05$ ) та зовсім не зустрічалися серед пацієнток з еутиреоїдним зобом і фертильних жінок з ЛМ. Як видно з представлених даних, в структурі порушень тривалості менструального циклу у жінок з АІТ переважала олігоменорея (16,8%); поліменорея відзначена у 5,9%, аменорея – у 2,5% пацієнток. Зміни тривалості менструальної кровотечі у вигляді гіперменорею виявлені у 15,1% жінок, в той час як мізерні менструації (гіпоменорея) мали місце у 6,7% пацієнток. Альгодисменорея виявлялася достовірно частіше у жінок з АІТ в порівнянні з пацієнтками з еутиреоїдним зобом (26,9% і 10,2%),  $p < 0,05$  і жінками без патології ЩЗ (26,9% і 12,5%), ( $p < 0,05$ ) Практично у кожній четвертій жінки з гіпотиреозом і безпліддям відзначені порушення тривалості менструального циклу, в структурі яких переважала олігоменорея (25,5% і 23,3%), що достовірно відрізнялося від аналогічного показника в групі порівняння (9,4%), ( $p < 0,05$ ). Порушення тривалості менструальної кровотечі у вигляді гіперменорею відзначені у 14,9% і 13,3% жінок з гіпотиреозом, що істотно не перевищувало аналогічний показник в групі з еутиреоїдним зобом (7,7%) і в групі порівняння (7,8%), ( $p > 0,05$ ). Практично кожна четверта пацієнтка як з виявленими, так і з компенсованим гіпотиреозом (25,5% і 26,6%) відзначала в тій чи іншій мірі вираженості дисменорею, що було вдвічі частіше, ніж у групі з еутиреоїдним зобом і групі порівняння (10,2% і 12,5%), ( $p < 0,05$ ). Порушення тривалості менструального циклу менструальної кровотечі, а також частота дисменореї у жінок з еутиреоїдним зобом зустрічалися приблизно з такою ж частотою, як і в групі жінок без патології ЩЗ.

Отже, дослідження менструальної функції у безплідних жінок з ЛМ показало, що розвиток безпліддя у них характеризується значними змінами гормонального гомеостазу, на відміну від фертильних пацієнок з ЛМ, тому ми проаналізували співвідношення ПМФ та показників гормонального скринінгу безплідних пацієнок з ЛМ (табл. 4.21). При порівнянні показників гормонального статусу зі структурою ПМФ були виявлені вірогідні зміни у пацієнок з ПМФ по типу опсоменореї, вторинної аменореї, в порівнянні з пацієнтками у яких ПМФ, пов'язані з обсягом менструальних виділень (гіперменорея, метроррагія, поліменорея). Отже, пацієнтки, що страждають на опсоменорею мають високий рівень естрадіолу, який в 1,7 рази вище рівня естрадіолу у пацієнок з ПМФ, які пов'язані з обсягом менструальних виділень; рівень ФСГ в 1,2 рази нижче рівня ФСГ і відповідно підвищується співвідношення ЛГ/ФСГ в 1,4 разу в порівнянні з показниками пацієнок з ЛМ та регулярним менструальним циклом, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Отже, при дослідженні гормонального статусу нами було виявлено наступне: базальний рівень естрадіолу у пацієнок з регулярним менструальним циклом і трубно-перитонеальним безпліддям достовірно не відрізняється від рівня естрадіолу пацієнок репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю. Рівень ФСГ і ЛГ у пацієнок репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю достовірно перевищує показники ФСГ і ЛГ пацієнок з регулярним менструальним циклом і трубно-перитонеальним фактором безпліддя і пацієнок з ендокринною безплідністю та порушенням менструального циклу по типу опсоменореї. Клінічне значення мають не стільки абсолютні показники рівнів ФСГ і ЛГ, скільки їх співвідношення. У пацієнок з ендокринною безплідністю та порушенням менструального циклу по типу опсоменореї воно достовірно вище, ніж у пацієнок з регулярним менструальним циклом. У пацієнок з ендокринною безплідністю та порушенням менструального циклу по типу опсоменореї і пацієнок репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю відзначено достовірне зниження рівня прогестерону в крові.



Таблиця 4.21

## Особливості гормонального статусу у жінок із ПМФ

Показники	Гормони						
	ЛГ (МО/л)	ФСГ (МО/л)	ТТГ (мкМО/мл)	Прл (МО/л)	Е2 (нмоль/л)	П (нмоль/л)	ІФТ (нмоль/л)
Гіперменорея n=21	4,8±0,4	3,8±0,5	2,3±0,7	356,5±36,7*	55,9±2,9*	27,7±2,4	1,6±0,3
Метроррагія n=26	5,7±0,6	5,6±0,5*	2,4±0,2	290,8±27,0	45,8±4,3	22,5±2,3	1,7±0,3
Меноррагія n=20	4,5±0,5	3,8±0,7	2,3±0,3	293,8±27,2	41,6±4,4	23,4±1,6	1,4±0,2
Поліменорея n=17	4,7±0,5	4,6±0,5	3,3±0,3*	244,5±25,2	53,6±5,4*	24,3±1,7	1,5±0,1
Опсоменорея n=27	6,7±0,6*	7,4±0,5*	4,5±0,4*	363,8±27,6*	35,6±3,3	10,5±1,5*	2,0±0,2*
Вкорочення МЦ n=30	7,0±0,5*	5,7±0,5*	3,3±0,3	353,8±24,8*	29,8±1,2	8,5±0,5*	1,7±0,2
Вторинна аменорея n=23	8,4±0,5*	9,8±1,0*	5,8±0,5*	433,8±21,2*	45,8±4,2	7,5±0,5*	1,9±0,1*
Альгодисменорея n=31	4,9±0,5	3,6±0,3	2,5±0,3	263,8±27,0	42,3±4,3	21,5±1,5	1,6±0,1
К.2 група n=80	4,8±0,4	3,5±0,5	2,2±0,3	248,1±24,9	45,9±2,9	25,7±2,4	1,6±0,1

Примітка. Достовірність \*p<0,05 відносно групи К.2.

#### 4.5. Результати оцінки параметрів оваріального резерву

Для оцінки стану оваріального резерву нами були досліджені рівні АМГ і ФСГ в плазмі крові на 3-4-й день менструального циклу у пацієток відповідних груп.

Відповідно до отриманих результатів, у більшості пацієток К.2 групи (83,3%) були виявлені високий і середній рівні АМГ і тільки у 6 жінок (16,7%) діагностовано низький рівень досліджуваного параметра. Навпаки, в 2.2 групі високий і середній рівні АМГ виявлені тільки у 51,6% пацієток, у той час як у 48,4% хворих діагностовано низький рівень АМГ. Отже, частота виявлення низького рівня АМГ у пацієток із безпліддям та ЛМ була в 2,9 рази вище, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

Крім того, отримані нами результати наочно демонструють істотну частку низького рівня АМГ не тільки серед пацієток старшого віку (60,0%), але і більше, ніж у половини жінок у віці 28-35 років (58,4%). Середній рівень АМГ, в основному, переважав у молодих (18-27 років) жінок (44,5%). Високий рівень АМГ більше 2,5 нг/мл був зафіксований лише у 33,3% пацієток у віці 18-27 років і тільки у 16,6% жінок у віці 28-35 років.

Отже, у жінок із безпліддям та ЛМ молодого і середнього віку переважали низькі і середні рівні АМГ, тоді як високий рівень АМГ мав місце лише у кожній третій жінки у віці 20-27 років і у кожній шостій пацієтки у віці 28-35 років.

Ми співставили середні концентрації АМГ і ФСГ у пацієток обстежених груп (табл. 4.22)

Таблиця 4.22

#### Середні концентрації АМГ і ФСГ в плазмі крові

Показник	2.2 група n= 263	2.1 група n = 121	2.К n=80
АМГ (нг/мл)	1,7±0,17*	2,4±0,14	2,5±0,5
ФСГ (МО/л)	12,3±2,2*	7,5±0,5	7,8±0,5

Примітка. \*  $p < 0,05$  при порівнянні з показниками К.2 групи.

Отримані дані свідчать про достовірне зниження середніх концентрацій АМГ і підвищенні середніх рівнів ФСГ, що вказує на зниження основних параметрів овариального резерву у пацієток із безпліддям на фоні ЛМ.

Для уточнення стану овариального резерву ми досліджували також обсяг яєчників і число антральних фолікулів, які є істотними факторами комплексної оцінки овариального резерву, за допомогою трансвагінального УЗД, виконаного на 3-4-й день менструального циклу. Отримані дані свідчать, що середній обсяг яєчників достовірно не відрізнявся в обох групах (2.2 –  $6,2 \pm 2,1$  см і К.2 –  $6,6 \pm 2,0$  см,  $p > 0,05$ ), проте число антральних фолікулів діаметром 2-10 мм в групі 2.2 було достовірно нижче, ніж в групі контролю ( $5,9 \pm 1,1$  і  $7,6 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ ). Ми провели порівняльну оцінку показників обсягу яєчників у пацієток обох груп (2.2 і К.2). Ехографічні характеристики яєчників у обстежуваних пацієток виявлено, що обсяг яєчників  $< 5$  см ~ зустрічався у 42,2% пацієток з безпліддям та ЛМ, що було достовірно вище за аналогічний показник в групі К.2 (11,1%), ( $p < 0,05$ ). У той же час нормальний обсяг яєчників (5-10 см) в групі К.2 виявлено в 45,1% випадків, тоді як в К.2 групі – у більшості жінок 72,2% ( $p < 0,05$ ). Обсяг яєчників  $> 10$  см в обох групах відзначено в 12,9 і 16,6% відповідно, ( $p > 0,05$ ).

Тобто, незважаючи на відсутність достовірних відмінностей в середньому обсязі яєчників у пацієток обох груп зменшений об'єм яєчників ( $< 5$  см<sup>3</sup>) діагностовано в частіше в групі пацієток з безпліддям та ЛМ, ніж в К.2 групі, що свідчить про зміни овариального резерву.

Отже, результати проведених досліджень свідчать про наявність порушень репродуктивної функції жінок із ЛМ, особливо при наявності супутньої патології ЩЗ. Отримані результати необхідно використовувати при розробці тактики проведення хірургічного лікування та реабілітаційних заходів.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

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

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

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

4. Курик ЕГ, Литвак ЕО, Хабрат БВ, Лысенко БМ. Иммуногистохимическая характеристика миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения улипристала ацетатом. Морфология. 2015;3:42-7.

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

6. Литвак ОО. Оптимізація тактики зниження репродуктивних втрат у жінок з лейомиомою матки: тези матеріалів науково-практичного семінару із міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.10.2017, Київ). 2017;28(2):154.

## РОЗДІЛ 5

### УДОСКОНАЛЕННЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ ТА БЕЗПЛІДДЯМ

#### 5.1 Клінічна характеристика обстежених жінок

При аналізі отриманих результатів клінічного дослідження, нами було встановлено, що ЛМ, як причини безпліддя правило, зустрічалася тільки у 13,7% безплідних пацієнок, в інших клінічних випадках, репродуктивні проблеми спостерігалися на тлі поєднаної патології. За нашими попередніми даними, зниження овуляторного запасу (АМГ) та порушення менструального циклу (МЦ) найчастіше розвивалося у пацієнок з ЛМ та ендокринним чинником розвитку безпліддя, а саме АІТ- 117 (44,5%). Отже, нами на етапі стаціонарного лікування, були застосовані два алгоритми клінічного супроводу для безплідних жінок з ЛМ, які враховують показники овуляторного резерву та вік (рис. 5.1 та 5.2).

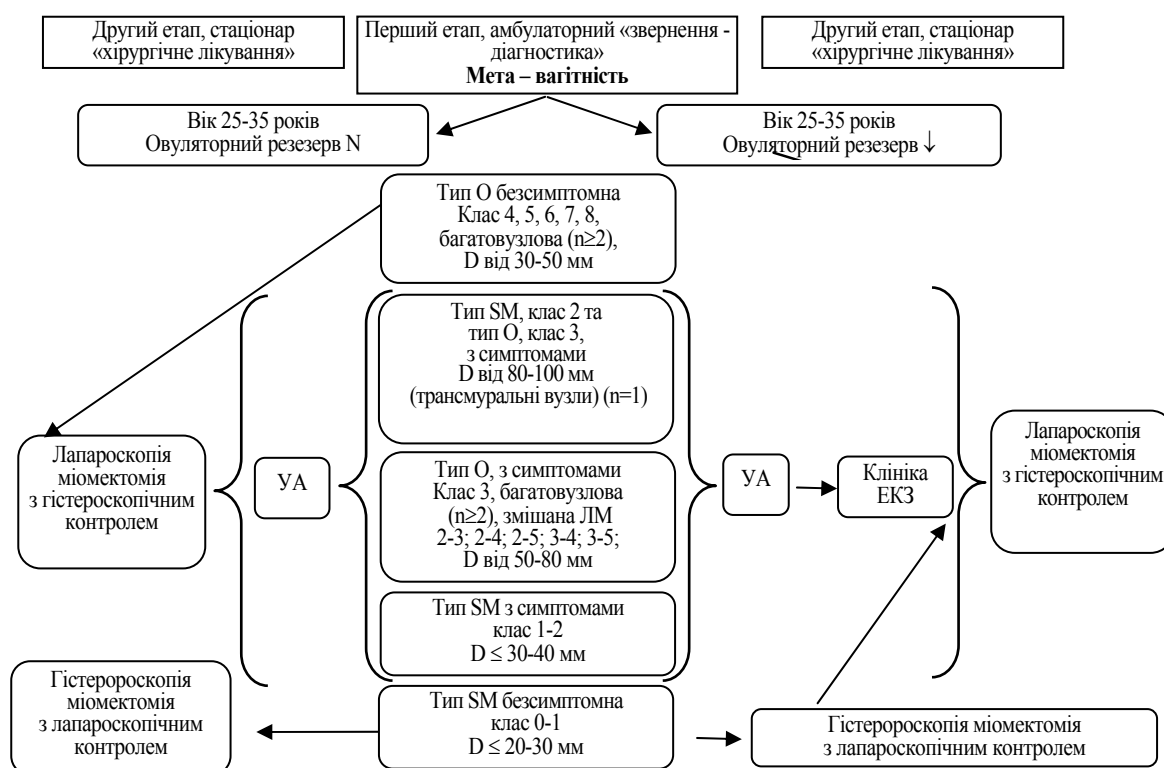


Рис. 5.1. Алгоритм клінічного супроводу безплідних пацієнок з ЛМ активного репродуктивного віку із різним рівнем овуляторного резерву.

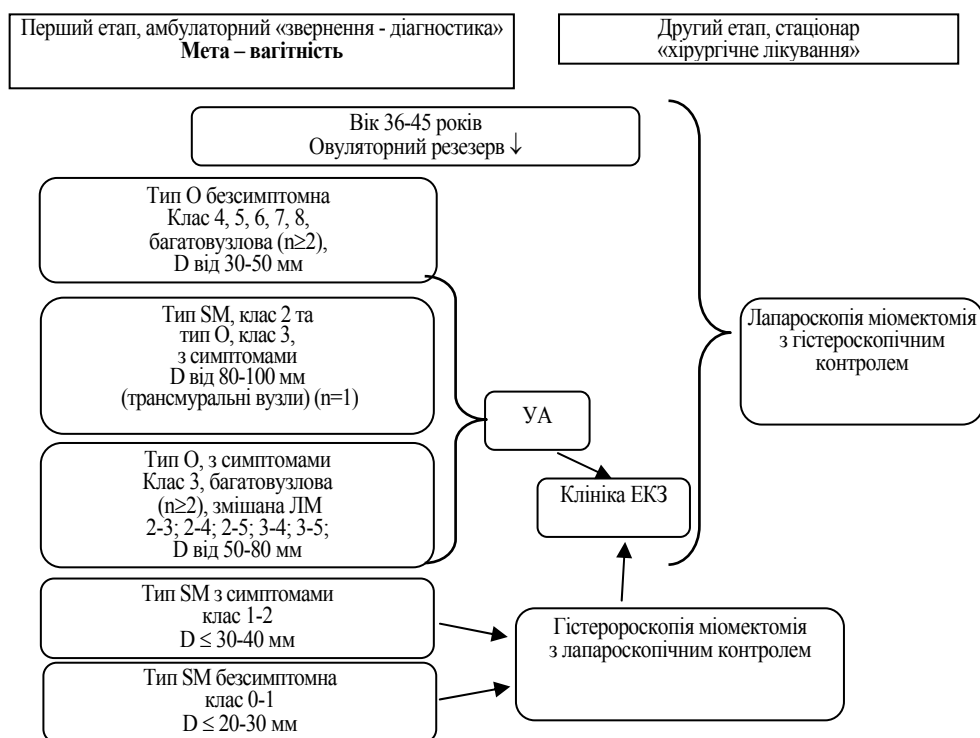


Рис. 5.2. Алгоритм клінічного супроводу безплідних пацієнток з ЛМ пізнього репродуктивного віку.

## 5.2 Результати удосконаленої методики лапароскопічної міомектомії

Для визначення клінічної ефективності удосконаленої методики хірургічного лікування із застосуванням інтракорпорального безперервного шва на ложе вузла, що видаляється, групу 2.2 група – 100 жінок, із різними варіантами ЛМ і безпліддям було розділено на дві підгрупи:

підгрупа 2.2.1 – 50 жінок, прооперованих із застосуванням комбінованого (лапаро/гістеро) доступу та з накладанням інтракорпорального безперервного шва монофіламентною адсорбуючою синтетичною ниткою з поліглекапрону (Вікріл № 0) на ложе вузла, що видаляється.

підгрупа 2.2.2 – 50 жінок, оперованих з використанням тільки лапароскопічного доступу та з методикою екстракорпорального накладення окремих вузлових швів монофіламентною адсорбуючою синтетичною ниткою з поліглекапрону (Вікріл № 0) на ложе вузла, що видаляється.

група 2.К (контрольна) – 80 соматично і гінекологічно здорових жінок репродуктивного віку.

За результатами до/інтраопераційного обстеження лапароскопічна консервативна міомектомія була першим оперативним втручанням на органах черевної порожнини у 81,6% пацієнок 2.2.1 і у 66,5% 2.2.2 підгрупи. Хірургічне лікування виконувалось в плановому порядку в I фазу менструального циклу (5-10-й день) .

Первинне безпліддя достовірно частіше зустрічалось у підгрупі пацієнок з багатовузловою ЛМ (65,0%), тоді як серед пацієнок з поодинокими вузлами частота первинного безпліддя складала (38,0%). Частота вторинного безпліддя складала 49,0% при соліторних, 51,0% – при множинних вузлах ЛМ. Тривалість безпліддя (як первинного, так і вторинного), у підгрупі з багатовузловою ЛМ прямо пропорційно зростала розмірам домінантного вузла матки, тобто залежала більшою мірою не від кількості, а від розміру вузлів ЛМ. У більшості хворих (79,0%) було декілька показань для виконання операції. При аналізі скарг перше місце займало безпліддя – 40,3%, на другому – звичайне невиношування (23,6%), а потім – дисменореї (16,5%), біль різної інтенсивності (10,3%), міжменструальні кровотечі (13,6%), дизурічні порушення (3%), швидкий ріст пухлини (3%). Під час аналізу даних по часу виникнення ЛМ, як патології, на момент звернення, було виявлено, що тривалість існування, як ЛМ, так і безпліддя, коливалася від двох до восьми років та в середньому склала  $6,6 \pm 0,7$  років, а тривалість захворювання ЛМ –  $7,6 \pm 0,7$  років. Тривалість диспансерного спостереження за ЛМ коливалася в середньому  $6,5 \pm 0,7$  року. Анамнестично лікування безпліддя, у середньому, складало  $3,6 \pm 0,3$  років. В якості методів відновлення фертильності 28,2% жінкам були рекомендовані реконструктивно-пластичні операції з приводу непрохідності маткових труб; 15,3% пройшли неодноразові курси лікування безпліддя в парі, спрямовані на лікування ІПСШ; 24,0% проводилося гормональне лікування впродовж від 1 до 25 місяців. На хірургічному етапі у пацієнок обох підгруп діагностовано ЛМ: солітарні міоматозні вузли в 35,0%, а багатовузлова – в 65,0%. В обох підгрупах солітарні вузли діагностувалися такі: тип О2-5 по передній та задній стінках матки – у 2 (16%); тип О3-4 з переважним розташуванням по передній та задній стінках матки у – 5 (39%); тип О5 -6 у (23%), в основному, по передній та задній стінках матки; тип О7 – у 1 (6%); тип О8 – 2 (16%) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

## Характеристика солітарних міоматозних вузлів

Розмір (мм)	Кількість обстежених n=35 (100%)							
	Тип вузлів							
	SM n=22 (63%)/100%			O n=13 (37%)/100%				
	0 n=8 (37%)	I n=8 (37%)	II n=6 (26%)	2-5 n=2 (16%)	3-4 n=5 (39%)	5-6 n=3 (23%)	7 n=1 (6%)	8 n=2 (16%)
< 20	6	6	-	-	-	-	-	-
20-30	2	4	4	-	2	-	-	-
35-40	-	2	2	-	3	-	1	1
45-50	-	-	-	1	-	2	-	1
> 50	-	-	-	1	-	1	-	-
Стінки матки:	n=8 (100%)	n=8 (100%)	n=6 (100%)	n=2 (100%)	n=5 (100%)	n=3 (100%)	n=1 (100%)	n=2 (100%)
передня	2 (25%)	4 (50%)	2 (33,3%)	-	2 (40%)	-	-	-
задня	1 (12,5%)	1 (12,5%)	4 (66,7%)	2 (100%)	3 (60%)	3 (42,9%)	-	-
Дно матки	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-	-	-	-	-	-
Ребра	-	-	-	-	-	-	1 (100%)	2 (100%)



У пацієнок з солітарними SM міоматозним вузлами обох підгруп діагностувалися: тип SM0, з середнім розміром до 20 мм, у 8 (37%); тип SM 0, SM I, SM II- з середнім розміром  $25,5 \pm 0,4$  мм, у 10 (46%); SM I, SM II- з середнім розміром 35-40 мм у 4 (19%) . Середній розмір вузлів типу SM склав  $23,1 \pm 0,9$  мм (Таб.5.1). У випадках багатовузлової ЛМ нами проводився розподіл вузли, які мають клінічне значення з точки зору впливу на репродуктивну функцію (домінантний вузол) та міоматозні вузли, які не деформують архітектоніку матки (другого порядку). В нашому дослідженні на тлі багатовузлової ЛМ, серед дослідницького контингенту обох підгруп, доміантні вузли: типу О склали спостерігалися у 55% пацієнок, а SM вузли у 45% осіб. Локалізація доміантних вузлів типу О переважно була по задній стінці, а SM вузлів у дна (табл. 5.2). У пацієнок з доміантними SM міоматозним вузлами в обох підгруп середній розмір вузлів типу SM склав  $25,1 \pm 0,9$  мм (табл. 5.2). Середній розмір вузлів типу О склав  $3,3 \pm 0,2$  см.

Таблиця 5.2

### Характеристика доміантних вузлів при багатовузловій ЛМ

Розташування доміантного вузла у 65 пацієнок								
Матка	Стінка							
	дно	передня	задня	бокова (ребро)				
	19 (18%)	25 (26%)	37 (37%)	20 (19%)				
Розмір та тип доміантного вузла (мм)								
	SM n=46 (100%)			O n=55 (100%)				
	0	I	II	2-5	3-4	5-6	7	8
< 20	16	12	7	-	-	-	-	2
20-30	4	2	1	-	9	-	-	3
35-40	0	1	-	5	12	-	-	-
45-50	1	-	-	9	-	7	1	1
> 50	2	-	-	1	-	4	2	-

Середня кількість вузлів у однієї пацієнтки в нашому дослідженні (в середньому склала  $2,5 \pm 0,5$ ) вузлів. Отже, у пацієнок обох підгруп, міоматозні вузли,

як при багатовузловій, так і при солітарній ЛМ, найбільш часто локалізувалися по задній – 37,0% і передній – 25,0% стінках матки. Найбільш великі вузли (45-50 мм) частіше розташовувалися по задній стінці матки, що не сприяє фізіологічній імплантації [54, 342].

Тривалість міомектомії при солітарній ЛМ значною мірою залежала від діаметра міоматозного вузла і глибини його занурення в міометрій тіла матки, а при багато вузловій ЛМ – діаметра і локалізації домінантного вузла. Тривалість втручання зростала поступово в обох групах зі збільшенням діаметра солітарного чи домінантного міоматозного вузла (трансмуральні вузли, контактуючі з ендометрієм та деформуючі порожнину матки), так як накладання інтракорпорально ендоскопічного шва на ложе видаленого вузла контролювалась гістероскопічним доступом з метою контролю його герметичності, особливо при проникненні в порожнину матки при енуклеації вузла. Так, у 2.2.1 підгрупі, лапароскопічна міомектомія, при вузлах діаметром 30 – 40 мм, вимагала, в середньому, 52,1±2,2 хв, а при вузлах діаметром 45 – 50/50< мм – в середньому – 78,7±2,3 хв. В 2.2.2 підгрупі час лапароскопічної міомектомії, в середньому, склав – 63,2±2,8 хв при вузлах діаметром 30-40 мм, а при вузлах діаметром 45 – 50/50< мм – 105,4±15,6 хв час. Отже, інтервал часу, необхідний для накладення інтракорпорального безперервного шва на дефект стінки матки, виявився втричі меншим на 10,8±2,2 хв після енуклеації міоматозного вузла діаметром 30-40 мм, та на 26,3±2,7 хв при діаметрі вузла ЛМ 45-50/50< мм, ніж при використанні методики екстракорпорального накладення окремих вузлових швів (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

### Порівняльна характеристика хірургічного етапу

Показники	Підгрупа		p
	2.2.1 (n=50)	2.2.2 (n=50)	
Тривалість операції (хв):			
діаметр 30-40 мм вузла ЛМ (мм)	52,1±2,2	62,9±2,1	p≤0,05
діаметр 45-50/50< мм вузла ЛМ (мм)	88,7±2,3	115,2±2,8	p≤0,05
Інтраопераційна крововтрата (мл)	350,2±50,3	670,2±50,3	p≤0,05
Зміна рівнів гемоглобіну (г/л)	122,7±5,3	123,4±5,3	p>0,05
Тривалість госпіталізації (дні)	2,0±0,5	2,0±0,5	p>0,05

Під час оперативного втручання загальна крововтрата в підгрупі 2.2.1 коливалася від 200 до 450 мл (в середньому  $350,2 \pm 50,3$  мл), в підгрупі 2.2.2 коливалася від 500 мл до до 750,0 мл (в середньому  $670,2 \pm 50,3$  мл). Показники по середнім рівням гемоглобіну та тривалості госпіталізації в різних підгрупах вірогідно не відрізнялися.

У 2.2.1 підгрупі показники кровоплину в правій і лівій матковій артерії були практично однакові і вірогідно не відрізнялися від показників групи контролю вже через місяць після операції, тоді як у 2.2.2 підгрупі показники кровоплину в маткових артеріях нормалізувалися тільки на третьому після-операційному місяці (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

#### Показники швидкості кровотоку в МА в динаміці спостереження

	Показники	2.2.1 (n=50)		2.2.2 (n=50)		Контроль (n=80)
		1 міс	6 міс	1 міс	6 міс	
Права МА	МСШКсм/с	$27,4 \pm 0,9$	$25,6 \pm 0,9$	$34,6 \pm 0,9^*$	$29 \pm 0,9^{**}$	$25,6 \pm 0,9$
	КШДК см/с	$3,7 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,2^*$	$4,4 \pm 0,2^{**}$	$3,3 \pm 0,2$
	ІР	$0,9 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,02^*$	$0,8 \pm 0,02^{**}$	$0,7 \pm 0,02$
	ПІ	$2,5 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$3,5 \pm 0,3^*$	$2,6 \pm 0,3^{**}$	$2,5 \pm 0,3$
Ліва МА	МСШКсм/с	$28,1 \pm 0,3$	$27,1 \pm 0,3$	$36,6 \pm 0,3^*$	$30,1 \pm 0,3^{**}$	$27,2 \pm 0,3$
	КШДК см/с	$3,9 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,2^*$	$3,3 \pm 0,3^{**}$	$3,8 \pm 0,2$
	ІР	$0,7 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,2^*$	$0,7 \pm 0,02^{**}$	$0,7 \pm 0,02$
	ПІ	$2,5 \pm 0,3$	$2,4 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,3^*$	$3,4 \pm 0,3^{**}$	$2,4 \pm 0,3$

Примітки:

1. \* достовірність різниці між підгрупами 2.2.1 та 2.2.2 ( $p < 0,05$ );
2. \*\* достовірність різниці відносно контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Через 6 місяців (в середньому –  $4,5 \pm 0,5$  міс.) після лапароскопічної міомектомії показники кровотоку в маткових артеріях (МА) в обох підгруп не відрізнялися від відповідних показників групи контролю. Це свідчить про структурно-морфологічну єдність макроциркуляторного русла в судинному

басейні матки у пацієток, у яких застосовували запропонований неперервний інтракорпоральний шов.

Аналіз даних динамічного спостереження за характером реперфузії міометрію з використанням програми Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL) у пацієток обох дослідницьких підгруп виявив, що показники індексу васкуляризації (VI), інтенсивності кровотоку (FI), а також перфузії (VFI) у пацієток 2.2.1 підгрупи були достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у підгрупі пацієток, де застосовувався метод вузлового екстракорпорального шва в зоні ложа вилученого вузла, де феномену реперфузії матки в аналогічні терміни післяопераційного спостереження не відбувалося (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

### Характер перфузії міометрію в зоні хірургічної альтерації

Показники	Підгрупи		P
	2.2.1 (n=50)	2.2.2 (n=50)	
Динаміка спостереження – через 1 міс			
VI	3,4±0,3*	7,1±0,1	$P \leq 0,05$
FI	4,7±0,1*	21,4±0,6	$P \leq 0,05$
VFI	0,9±0,02*	2,3±0,2	$P \leq 0,05$
Динаміка спостереження – через 6 міс			
VI	5,4±0,3*	9,1±0,2	$P \leq 0,05$
FI	18,3±1,1*	28,4±0,8	$P \leq 0,05$
VFI	2,6±0,4*	5,3±0,2	$P \leq 0,05$
Динаміка спостереження – через один рік			
VI	6,1±0,4*	9,8±0,8	$P \leq 0,05$
FI	19,1±1,2*	29,7±1,5	$P \leq 0,05$
VFI	3,2±0,3*	5,9±0,5	$P \leq 0,05$

Примітка. \* – відмінність відносно підгрупи 2.2.2 ( $p < 0,05$ ).

Отже, за отриманими результатами, була виявлена значно більша кількість функціонуючих судин в міометрії (в зоні хірургічної альтерації) у жінок-

пацієнтів 2.2.1 підгрупи. Таким чином, на нашу думку, безперервність інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, призводить до збереження мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин в міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірному розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу в зоні альтерації, а також сприяє фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу [81, 344].

Позитивна динаміка зникнення ультразвукових ознак шва на матці, у вигляді гіперехогенних ділянок, точкових, лінійних форм або УЗ – артефактів в зоні вилученого вузла, регресувало майже однаково в обох підгрупах, що відображено на рис. 5.3 .

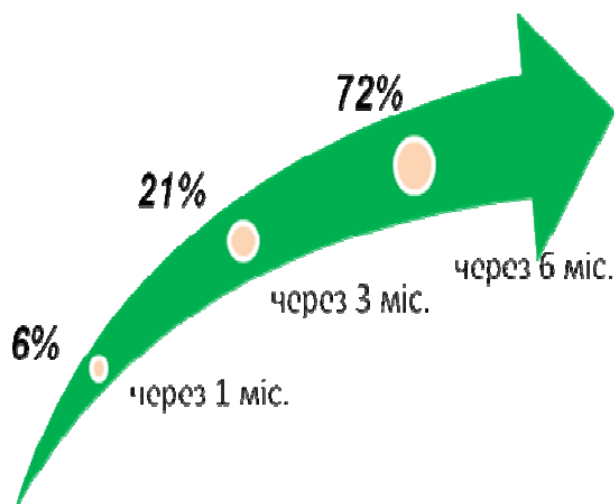


Рис. 5.3. Динаміка зникнення ехографічних ознак рубця в зоні вилученого вузла у жінок дослідницького контингенту.

Для оцінки віддалених наслідків лапароскопічної міомектомії з накладанням інтракорпорального безперервного шва на дефект стінки матки та при використанні методики екстракорпорального накладання окремих вузлових швів у пацієток дослідницьких підгруп була вивчена наявність наступних клінічних симптомів обох підгруп: гіперменорея, синдром хронічного тазового болю, альгодисменорея і диспанурія. Аналіз клінічної симптоматики у пацієнтів

обох дослідницьких груп через 6 міс після міомектомії виявив відсутність достовірної різниці між показниками 2.2.1 та 2.2.2. підгрупи та дані наведені в таблиця 5.6.

Таблиця 5.6

**Клінічна симптоматика в динаміці після різних методик  
міомектомії**

Симптоми	підгрупи				p
	2.2.1	2.2.2	2.2.1	2.2.2	
	Абс.	%	Абс.	%	
через один місяць					
Альгодисменорея	16	32,0	18	36,0	$p \leq 0,05$
Гіперменорея	23	46,0	25	50,0	$p \leq 0,05$
Диспауренія	27	54,0	29	58,0	$p \leq 0,05$
Тазовий біль, не пов'язаний зі статевим контактом і/або місячними	38	76,0	38	76,0	$p \leq 0,05$
Хворобливість при піхвовому дослідженні	33	66,0	33	66,0	$p \leq 0,05$
через шість місяців					
Альгодисменорея	6	12,0	9	18,0	$p \leq 0,05$
Гіперменорея	5	10,0	8	16,0	$p \leq 0,05$
Диспауренія	13	26,0	17	34,0	$p \leq 0,05$
Тазовий біль, не пов'язаний зі статевим контактом і/або місячними	8	16,0	13	26,0	$p \leq 0,05$
Хворобливість при піхвовому дослідженні	13	26,0	17	34,0	$p \leq 0,05$
через один рік					
Альгодисменорея	3	6,0	4	8,0	$p \leq 0,05$
Гіперменорея	1	2,0	3	6,0	$p \leq 0,05$
Диспауренія	3	6,0	4	8,0	$p \leq 0,05$
Тазовий біль, не пов'язаний зі статевим контактом і/або місячними	2	4,0	3	6,0	$p \leq 0,05$
Хворобливість при піхвовому дослідженні	1	2,0	3	6,0	$p \leq 0,05$

Аналіз динамічної зміни клінічної симптоматики протягом 1 року після міомектомії у пацієток обох дослідницьких підгруп визначив, що через 1 місяць та 6 місяців після операції у жінок 2.2.2 підгрупи дослідження больовий синдром, альгодисменорея, диспанурія та гіперменорея зустрічалися в середньому в  $2,5 \pm 0,5$  рази частіше ніж в 2.2.1 підгрупі. Однак, в післяопераційному періоді виявлялася позитивна динаміка по зникненню симптомів в обох підгрупах та через рік в групі 2.2.1 симптоми залишилися тільки у 20,0%, а в групі 2.2.2 – у 34,0%, що вирігідно демонструє кращий клінічний ефект від застосування при лапароскопічній міомектомії інтракорпорального без вузлового безперервного шва на ложе видаленого вузла. При вивченні репродуктивного катамнезу через рік після міомектомії встановлено, що самостійно вагітність настала у 21 (42,0%,  $p < 0,01$ ) пацієтки 2.2.2 підгрупи, у порівнянні з 12 (24,0%) жінками підгрупи 2.2.1. Вочевидь, що виявлені нами зміни при вивченні клінічних результатів порівняння методів екстракорпорального накладання вузлових та інтракорпорального безперервного швів на матку впродовж лапароскопічної міомектомії, не вступає в протиріччя науковим гіпотезам висловленим у вітчизняних та зарубіжних публікаціях [57, 360].

За гістологічною структурою видалені міоматозні вузли характеризувалися наступним чином: фіброма зустрічалась у 45,0%, лейоміома зустрічалась у 35,0%, клітинна лейоміома була виявлена у 20,0% хворих обох груп відповідно. Виявлено, що всі міоматозні вузли діаметром 8 і більше см, мали ознаки порушення кровообігу в 100% випадків. У 37,3% хворих гістологічно описана лейоміома звичайного будови: чітко відокремлений вузол щільної консистенції, по периферії оточений склерозированими м'язовими клітинами [88, 360]. У 1,2% хворих виявлена клітинна міома матки: м'язові клітини округлої форми, контурируються слабо, знижена кількість мітозів. У 1,2% пацієток (розміри одиничного вузла  $d=6$ см) гістології описана «хімерна» міома: в структурі були великі полігональні багатоядерні клітини, мітози відсутні. У 56,8% обстежуваних (група пацієток з діаметром вузлів 8 і більше см) відзначалися ознаки порушення трофіки у вузлах: ділянки ішемічних інфарктів, порожнини, крововиливи. У 1,2% пацієток гістологічно описана ліполейоміома. У 2,4% –

в ході гістологічного дослідження виявлено гігантоклеточная трансформація м'язових клітин, підозра на саркому. Мікропрепарати досліджені додатково, в 2,4% випадках діагноз знято, у одної пацієнтки підтверджена ангіосаркома, вона вибула зподальшого дослідження та їй виконана екстирпація.

### 5.3 Ефективність комбінованого методу удосконаленого хірургічного лікування субмукозної міоми матки

Комбінований метод удосконаленого хірургічного лікування субмукозної міоми матки застосовувався при вузлах типу SM II, з середнім діаметром  $39,1 \pm 0,29$  мм. Комбінований метод, гістероскопія з лапароскопічною асистенцією, виконується у випадках, що супроводжується просвічуванням працюючої резектопетлі крізь стінку матки з боку черевної порожнини, тоді лапароскопічно, інтракорпорально ушивання стінок матки в ділянці дефекту. Лапароскопічно видалялись вузли діаметром в середньому  $40,3 \pm 0,5$  мм в поєднанні з аденоміозом на тлі поганого диференціювання псевдокапсули вузла та в тих випадках, коли неможливо було видалити субмукозний міоматозний вузол протягом більш ніж 30-40 хв (настання біологічної недоцільності продовжувати гістероскопію) (рис. 5.4).

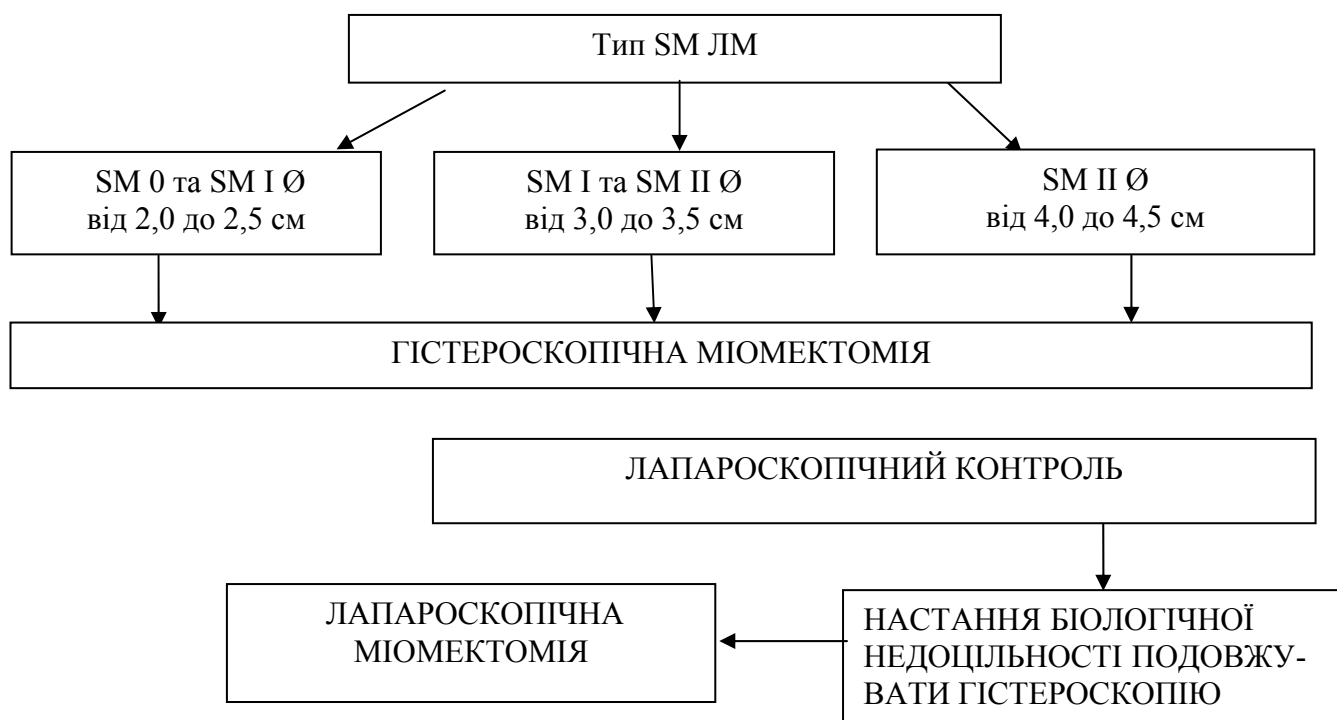


Рис. 5.4. Алгоритм удосконаленого хірургічного лікування субмукозної міоми матки.



Хірургічне лікування виконувалось в плановому порядку в I фазу менструального циклу (5-10-й день) .

На третьому етапі дослідження, для оцінки клінічної ефективності застосування запропонованої передопераційної терапії в комбінації із удосконаленим методом хірургічного лікування симптоматичної субмукозної ЛМ у 82 (група 3.1) жінки з вузлами SM I та SM II Ø від 3 до 5,5см були розділені на наступні підгрупи:

- 3.1 А – 16 пацієток, яким проводилось лікування із застосуванням передопераційної терапії уліпристал ацетатом (УА) в дозі 5 мг на добу, в безперервному режимі, протягом 1 місяця та комбінованого способу гістероскопічної резекції SM вузла з лапароскопічною асистенцією.
- 3.1. Б – 16 осіб, яким лікування проводилося за схемою в два етапи хірургічного лікування:

I етап складався з гістероскопії з метою ішемізації вузла;

II етап включав передопераційну терапію аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) – диферелін в дозі 3,75 мг перед другим етапом хірургічного лікування та стандартна гістероскопічна резекція вузла.

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

Групу порівняння 3.2 склали 34 безплідні хворі

- підгрупа Г – 17 хворих, яким проводилося тільки консервативне лікування УА 5 мг на добу в безперервному режимі протягом 3 місяців.
- підгрупа Д – 17 хворих, яким проводилося тільки консервативне лікування аГнРГ в дозі 3,75 мг протягом трьох місяців.

В усіх групах дослідження комбінована стартувала на 2-3-й день менструального циклу та включала препарати заліза та метаболічну терапію за традиційною схемою.

Швидкість регресії міоматозних вузлів представлені в таблиці 5.7.

## Зміна типу вузлів на тлі лікування

Підгрупи	Тип вузлів						р
	II		I		0		
	Абс	%	Абс	%	абс	%	
До терапії							
А n=16	6	37,5	10	62,5	-	-	< 0,05
Б n=16	7	43,8	9	56,2	-	-	< 0,05
В n=16	5	31,3	11	68,7	-	-	< 0,05
Г n=17	6	35,3	11	64,7	-	-	< 0,05
Д n=17	5	29,4	12	70,6	-	-	< 0,05
Через один місяць терапії							
А n=16	5	31,3	9	56,3	1	12,3	< 0,05
Б n=16	4	25,0	8	50,0	4	25,0	< 0,05
В n=16	5	31,3	11	68,7	-	-	< 0,05
Г n=17	4	23,6	13	76,4	-	-	< 0,05
Д n=17	5	29,4	12	70,6	-	-	< 0,05
Через три місяці терапії							
Г n=17	3	17,7	10	58,7	4	23,6	< 0,05
Д n=17	4	23,6	13	76,4	-	-	< 0,05

На момент виконання хірургічного етапу лікування, після переопераційної терапії, в підгрупі А – SM вузли типу II з середнім діаметром  $32,5 \pm 0,30$  мм склали 31,3%, трансформувалося з типу II в тип I – 6,25%, з типу I в тип 0 – 6,25%; в групах порівняння, відповідно: підгрупа Б – 25,0%, – 18,75%, -25,0%; в інших підгрупах порівняння В – Д, за 1 міс передопераційної терапії трансформування SM вузлів типу II в тип I спостерігалася тільки в підгрупі Г: 11,7%, відповідно. Через 3 міс консервативної терапії трансформація SM вузлів відбулася тільки в підгрупі Г: тип II в тип I: – 5,5%, з типу I в тип 0 – 29,4%. Таким чином, ефективність консервативної терапії в середньому склала по підгрупах: А – 95,7%, Б – 84,3%, В – 65,6%, Г – 95,7%, Д – 73,3%. Як видно з результатів

дослідження, найрезультативніша зміна типу (класу) вузла після першого етапу лікування спостерігалася у 56,7% жінок підгрупи Б, на тлі першого етапу підготовчої гістероскопії (середній розмір вузла в основній групі склав  $25,5 \pm 0,40$  мм, а середнє значення зменшення вузла ЛМ (% до початкового розміру) у підгрупі Б склало – 25,8%. В підгрупі А та Г, застосовувався УА, був вірогідно менший зменшення вузла ЛМ від початкового розміру, в порівнянні з показником підгрупи Б, відповідно: 27,8% та 27,8%; та вірогідно більшим за результати підгруп В, Д. Активна зміна типу вузла в підгрупі Г була найбільш виразна після трьох міс консервативної терапії в порівнянні з результатами підгрупи Д, де призначався аГрГ (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

### Особливості лікування по підгрупах

Симптоми	Підгрупи					р
	А	Б	В	Г	Д	
Діаметр вузлів (M±m), мм						
До лікування:	34,3±0,2	33,3±0,2	33,2±0,4	43,3±0,2	42,3±0,4	<0,05
Через 1 міс	30,5±0,3	25,5± 0,4	33,5±0,4	28,5±0,4	39,1±0,3	<0,05
Через 3 міс	-	-	-	15,6±0,4	25,7±0,4	<0,05
Середнє значення зменшення вузла ЛМ (% до початкового розміру)						
Через 1 міс	27,8 (15,0–28,0)	25,8 (15,0–26,0)	10,2 (10,0–21,7)	27,8 (15,0–28,0)	9,6 (9,5–21,5)	<0,05
Контроль кровотечі (менометроррагія)						
На 7-8-й день терапії	14 (87,5%)	-	-	15 (88,2%)	-	<0,05
Через 25-28 днів терапії	-	13 (76,4%)	9 (56,2%)	-	8 (47,05%)	<0,05
Зміна рівня гемоглобіну						
Через 1 міс терапії	100,7±4,3	100,5±4,3	95,7±4,3	100,6±4,4	94,7±4,3	<0,05
Через 3 міс терапії	-	-	-	123,4±5,3	121,4±5,3	<0,05
Ефективність консервативної терапії	Через 1 міс					<0,05
	95,7%	84,3%	65,6%	95,7%	73,3%	
	Через 3 міс					
				94,5%	83,2%	

Симптоми	Підгрупи					р
	А	Б	В	Г	Д	
Зниження інтенсивності кровотоку ( $V_{max} < 0,12 \text{ см}^3/\text{с}$ )	6 (37,5%)	16 (100%)	2 (33,4%)	5 (29,4%)	3 (17,7%)	<0,05
Тривалість операції: - одноетапно - в два етапи	35,7±0,3	47,2±0,3	64,2±0,3	-	-	<0,05
Інтраопераційна крововтрата (мл)	35,2±0,3	30,2±0,3	35,2±0,3	-	-	<0,05
Тривалість госпіталізації (дні)	1,5±0,5	3,0±1,5	2,0±0,5	-	-	<0,05
Ефективність хірургічного лікування (радикальне видалення SM вузла): - одномоментно - двохетапне	96,7%	95,7%	83,3%			<0,05

Під час дослідження при кольоровому доплеровському картируванні судин вузла у пацієток підгрупи Б, після гістероскопії з метою ішемізації вузла, було виявлено максимальне зниження інтенсивності кровотоку ( $V_{max} < 0,12 \text{ см}^3/\text{с}$ ). Факт зменшення розміру вузла в діаметрі та зміну типу (класу) SM вузла у пацієток підгрупи Б, де I етапом лікування була ішемізація капсули вузла шляхом гістероскопії, сонографічно фіксували, УЗ ознаки пролабування вузла в порожнину матки, як наслідок його ішемізації.

На момент хірургічного етапу лікування, після 1 міс курсу передопераційної терапії, у пацієток основних підгруп (А та Г) на тлі прийому УА (Есмії) та мальтофера, на відміну від пацієток інших підгруп порівняння (Б, В та Д), аномальна маткова кровотеча на тлі SM зупинилась в середньому протягом тижня, рівень гемоглобіну протягом цього періоду піднявся в середньому до  $103,1 \pm \text{г/л}$ . Тривалість гістероскопічної міомектомії значною мірою залежала від

діаметра міоматозного вузла і глибини його занурення в міометрій. Тривалість втручання зростала поступово в обох підгрупах зі збільшенням діаметра. Так, у підгрупі А, гістероскопічна міомектомія з лапароскопічним контролем, при SM вузлах типу, в середньому, склала –  $47,2 \pm 0,3$  хв (враховувався тільки час другої гістероскопії), що вірогідно менше, ніж в підгрупі порівняння В, де час операції склав  $64,2 \pm 0,3$  хв, так, як вузли в середньому мали діаметр  $40,8 \pm 0,42$  мм (після 1 міс передопераційної консервативної терапії аГнРГ) та їх неможливо було видалити протягом більш ніж 30-40 хв (настання біологічної недоцільності продовжувати гістероскопію) і відбулася конверсія гістероскопічної в лапароскопічну міомектомію. Інтраопераційна крововтрата ні в одній з підгруп не перевищила 50 мл. Про відновлення повноцінного кровопостачання в зоні операційної альтерації матки у пацієток підгруп А та В групи, до операції вірогідно не різнилося з показниками контролю, через 6 міс після оперативного лікування, свідчили достовірно вищі показники перфузії на межі міометрій/ендометрій – індекси васкуляризації (VI), інтенсивності кровопливу (FI) та перфузії (VFI) ( $p < 0,05$ ), в порівнянні з відповідними показниками групи контролю (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

### Характер відновлення перфузії на межі міометрій/ендометрій (M $\pm$ m)

Показники	Динаміка спостереження в підгрупах			Контр. (n=80)	P відносно групи контролю
	А (n=16)	Б (n=16)	В (n=16)		
Динаміка спостереження – до операції за 1 міс.					
VI	$3,5 \pm 0,9$	$9,1 \pm 0,2^*$	$3,4 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,3$	$* < 0,05$
FI	$4,7 \pm 0,2$	$26,4 \pm 0,6^*$	$4,7 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,4$	$* < 0,05$
VFI	$0,9 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$* < 0,05$
Динаміка спостереження – через 14 діб після операції					
VI	$3,4 \pm 0,3$	$7,1 \pm 0,2^*$	$3,5 \pm 0,3$	$3,3 \pm 0,3$	$* < 0,05$
FI	$4,7 \pm 0,1$	$21,4 \pm 0,6^*$	$4,8 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,1$	$* < 0,05$
VFI	$0,9 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$* < 0,05$
Динаміка спостереження – після операції через 1 міс.					
VI	$5,4 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,2^*$	$5,5 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,3$	$* < 0,05$
FI	$18,3 \pm 1,1$	$28,4 \pm 0,8^*$	$18,3 \pm 1,1$	$18,0 \pm 1,2$	$* < 0,05$
VFI	$2,6 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,2^*$	$2,6 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,3$	$* < 0,05$

Тривалість госпіталізації була вірогідно більшою була у пацієток підгрупи Б, так як ці пацієнтки госпіталізувалися двічі: на першу гістероскопічну ішемізацію капсулу вузла, де, в середньому, тривалість госпіталізації склала  $1,5 \pm 0,5$ , а другий етап гістероскопічної резекції SM вузла також, в середньому, був  $1,5 \pm 0,5$  дня. Незважаючи на те, що за результатами нашого дослідження ефективність радикального видалення SM вузла типу II та типу I склало, відповідно по підгрупах А, Б, В: 96,7%; 95,7%; 83,3%, що вірогідно демонструють високу ефективність як одноетапного комбінованого (гістеро- з лапароскопічним контролем), так і двуетапного (попередня гістероскопічна ішемізація капсули SM типу II) способу хірургічного лікування, ми отримали досить суперечливі результати при детальному дослідженні результатів пайпель-біопсії, взятої протягом 1 місяця перед гістероскопічною міомектомією, за якими, патологія ендометрію (гістологічна картина хронічного ендометриту), зустрічалася у пацієток підгрупи Б ( $n=16$  (100%) у 63,0% осіб, порівняно з результатами отриманими у підгруп А та В ( $n=32$  (100%), де нормальна картина ендометрію, що відповідає II фазі менструального циклу зустрічалася в цілому у 68,7% ( $n=32$  (100%). Вищевказаний факт підтверджується результатами бактеріальних посівів з порожнини матки у пацієток підгрупи Б, у яких виявлено переважно полімікробними асоціаціями, в яких домінували умовно патогенні мікроорганізми (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* и др) та анаеяробі бактероїди (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* и др). Патологія ендометрію у вигляді простої залозистої та кістозно-залозистої гіперплазії зустрічалася у 31,3% жінок підгруп А та В. Серед усього контингенту підгрупи Б у 3 (18,8%) пацієток за гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом посіви виявилися стерильними, що свідчить про його можливий аутоімунний механізм розвитку.

Нами було також виявлені вірогідні патологічні зсуви клітинного імунітету в ідгрупі Б пацієток, де застосовували двоетапне, з попередньою гістероскопічною ішемізацією капсули SM вузла типу II способу хірургічного лікування в порівнянні з результатами пацієток, де використовували одноетапну комбіно-

вану гістероскопічну міоектомію з лапароскопічним контролем (підгрупа А) та традиційну одномоментну гістероскопічну резекцію міоматозного вузла (підгрупа В) (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

### Зміни секреції цитокінів у динаміці периопераційного періоду

Показники	Групи/підгрупи				р відн. групи контролю
	Контроль n=80	А n=16	В n=16	Б n=16	
через 1 міс. після гістероскопії, ішемізації капсули вузла					
IL-10 (пг/мл)	4,5±0,3	4,5±0,7	4,7±0,6	7,8±0,7*	*<0,05
TNFα (пг/мл)	1,2±0,1	1,2±0,2	1,2±0,2	8,1±0,9*	*<0,05
IL-6 (пг/мл)	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	9,2±1,1*	*<0,05
TNFα/IL-10	0,3±0,05	0,7±0,05	0,4±0,05	1,7±0,2*	*<0,05
через 1 міс. після радикального видалення SM вузлів					
IL-10 (пг/мл)	4,5±0,3	5,0±0,3	4,1±0,3	8,7±0,6*	*<0,05
TNFα (пг/мл)	1,2±0,1	3,2±0,1*	1,2±0,1	9,1±0,9*	*<0,05
IL-6 (пг/мл)	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1	9,9±1,1*	*<0,05
TNFα/IL-10	0,3±0,04	0,9±0,05*	0,23±0,05	1,0±0,2*	*<0,05

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

контролю але суттєво нижчим в порівнянні з підгрупою Б, відповідно: IL:  $8,7 \pm 0,6$ ;  $5,0 \pm 0,3$ ;  $4,1 \pm 0,3$ ;  $4,5 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ); TNF $\alpha$ -  $9,1 \pm 0,9$ ;  $3,2 \pm 0,1$ ;  $1,2 \pm 0,1$ ;  $1,2 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ).

Показники прозапальний індексу (TNF $\alpha$  /IL) – демонстрували розвиток хронізації запального процесу в ендометрії саме в підгрупі Б:  $1,0 \pm 0,3$ ; в порівнянні з показниками підгруп А, В та контролю:  $0,9 \pm 0,05$ ;  $0,2 \pm 0,05$ ;  $0,2 \pm 0,05$ , відповідно. ( $p < 0,05$ ). Виявлена тенденція хронізації запалення в ендометрії у групи Б цілком відповідає попереднім нашим результатам гістологічних досліджень пайпель-біоптатів та результатами бактеріальних посівів з порожнини матки у досліджуваних пацієнток. Попередні клінічні результати також повністю співпадають з результатами проведеного анкетування, яке встановило, що задоволеність результатом лікування пацієнток з SM міомами, яким було проведено за удосконаленням алгоритмом хірургічного лікування (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

#### Задоволеність лікуванням (за даними анкети)

Результат лікування	Підгрупи		
	А	В	Б
Відмінний	74,9%	60,3%	10,6%
Добрий	20,2%	30,7%	29,7%
Задовільний	4,9%	9,0%	59,7%

Аналізуючи показники, отриманні під час анкетування – результати «добре» та «відмінно» превалювали у пацієнток підгруп А та В (відповідно- 93,8% та 87,5% респондентом), ніж відповідні показники у групі Б (результат «задовільно» був відмічен у 62,5% респондентом).

При більш розширеному дослідженні результатів задоволеності лікуванням жінок дослідницького контингенту, ми вивчали основні фактори, що впливали на якість життя пацієнток – біль, із застосуванням 10-ти бальної аналогової шкали об'єктивізації болю (ВАШ), та рівень особистої тривожності за шкалою Дж.Тейлора [360]. Отже, за результатами досліджень, ми можемо визначити, що



у досліджуваних підгрупі Б між рівнями цитокінів, характеристиками болі (по ВАШ) і рівнем тривожності були виявлені кореляційні зв'язки. Так протягом курсу лікування, середні рівні протизапального цитокіну ІЛ-6 та вмісту ІЛ-10 та  $\text{TNF}\alpha$  були найбільшим в підгрупі Б з оцінкою за ВАШ 4-6 (в середньому  $5,0\pm 0,3$ ), в порівнянні з показниками підгрупами А, В та контролю. Визначено також, що при аналізі зв'язків зміни рівня цитокінів з психоемоційним станом та характеристиками «больового синдрому» у обстежених жінок підгрупі Б, в порівнянні з отриманими даними у підгруп А, В та контролю, був виявлений прямий помірний кореляційний зв'язок з показниками прозапального індексу ( $\text{TNF}\alpha / \text{IL}$ ), тривалістю лікування ( $r=+0,34$ ); інтенсивністю «больового синдрому» за ВАШ та рівнем тривожності за шкалою Дж.Тейлора ( $r=+0,41$ ). Таким чином, застосування у безплідних пацієнок з ЛМ репродуктивного віку саме запропонованого комбінованого способу, гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем, вочевидь сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової активності хворих (через 6 годин після операції), зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови по відновлюванню репродуктивної функцію шляхом збереженням відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та відсутність умов розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і запобігає успішній імплантації ембріонів [185].

Незважаючи на те, що за результати нашого дослідження пацієнок підгруп Г та Д консервативна терапія протягом трьох міс не призвела до вищевказаних негативних наслідків та до ефективної зміни типу II SM вузлів, ми отримали позитивний ефект в створенні сприятливі умови для наступного радикальне видалення SM вузла хірургічним шляхом. Загалом ефективність консервативної терапії вірогідно демонструє перевагу переопераційної підготовки саме УА, відповідно по підгрупам А, Б, В, Г, Д як протягом 1 міс,

відповідно: 95,7%; 84,3%; 65,6%; 95,7%; 73,3%, так і протягом 3 міс., відповідно по підгрупах Г та Д: 94,5% та 83,2%. Отже, переопераційна підготовки саме УА, як модулятора рецепторів прогестерону, на підставі наших досліджень, викликає наступні позитивні клінічні ефекти:

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

- надає пряму дію на міому – зменшує ріст міоматозних вузлів та зменшує біль, викликаний ЛМ до  $2,5 \pm 0,5$  балів;
- створює більш сприятливі умови для органозберігаючого оперативного лікування ЛМ, зокрема із застосуванням малоінвазивних технологій.

Зважаючи на те, що метою нашої наукової роботи являється підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок з міомою матки, ми дослідили морфологічні особливості ендометрію та міоматозної тканини вузлів після застосування УА в якості препарату передопераційної підготовки протягом 1 міс та 3 міс.

Нами були виявлені естроген індукованих зміни ендометрію, які спостерігалися приблизно у 60% пацієток на тлі прийому УА.

У групі ЛМ пацієток без передопераційного гормонального лікування рецептори прогестерону експресували  $76,4 \pm 6,8\%$  ядер (рис. 5.5).

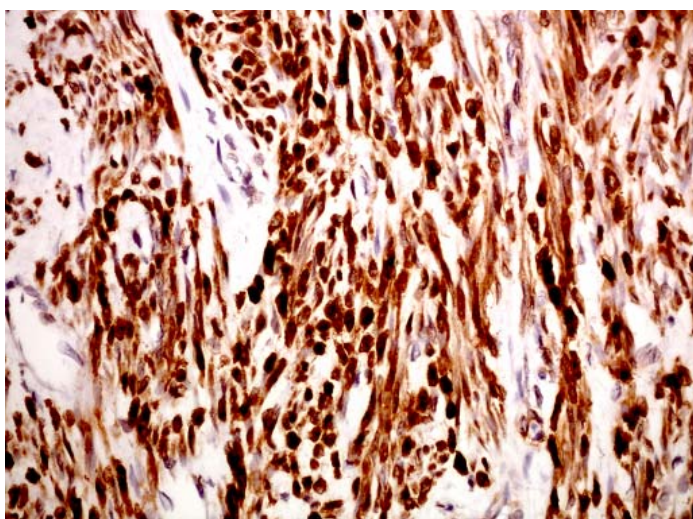


Рис. 5.5. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 200$ .

Рецептори естрогену визначалися в  $32,8 \pm 2,6\%$  ядер. У підгрупі пацієнток після лікування УА звертали на себе увагу менші розміри гладком'язових клітин та їх ядер в ЛМ; також відмічались вогнищевий склероз і гіаліноз строми міоматозних вузлів. Зазначалося достовірне зниження експресії рецепторів прогестерону –  $36,8 \pm 1,28\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 5.6) і недостовірне зниження рівня експресії естрогенів  $30,7 \pm 3,4\%$  ( $p > 0,05$ ). Маркер інгібітора апоптозу bcl-2 підгрупах без застосування УА був виявлений в  $65,4 \pm 7,2\%$  клітин. У пацієнток після прийому УА відзначалося достовірне зниження інгібітора апоптозу bcl-2 –  $42,6 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,05$ ) [134].

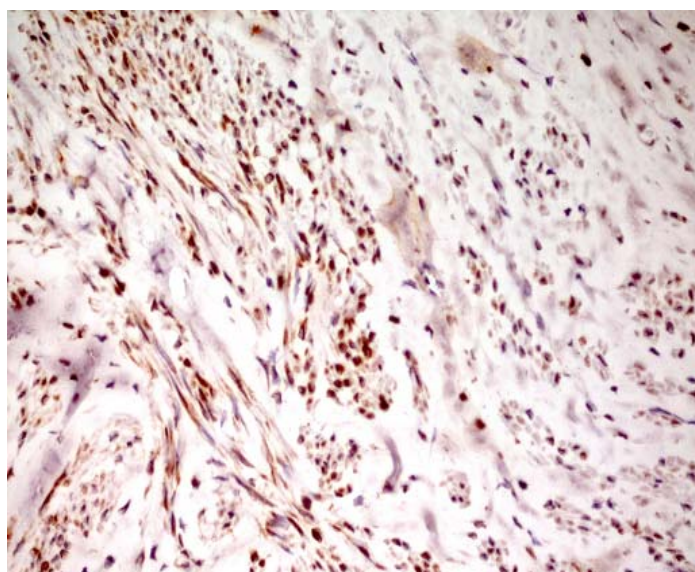


Рис. 5.6. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми прогестеронових рецепторів. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 200$ .

Маркер проліферації Ki-67 у пацієнток без лікування УА визначався в  $11,8\%$  ядер гладких клітин (рис. 5.7), а у жінок, що приймали УА в  $7,2\%$  клітин лейоміоми (рис. 5.8).

Морфологія ендометрія після прийому УА подібна до естроген-індукованих змін ендометрію, для яких характерні наступні гістоморфологічні зміни: порушення форми і розмірів залоз – це переважання слабо проліферуючого сплющеного і малоактивного секреторного або індіферентного епітелію. У більшості спостережень будова і взаємне розташування залоз варіює в межах одного біоптату, значна частина залоз кістозно розширені.

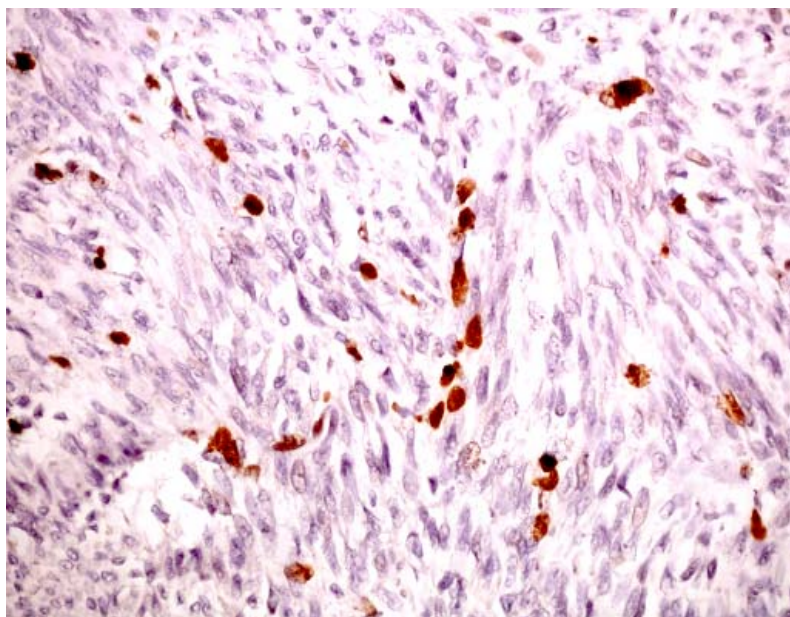


Рис. 5.7. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми білка Ki-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$ .

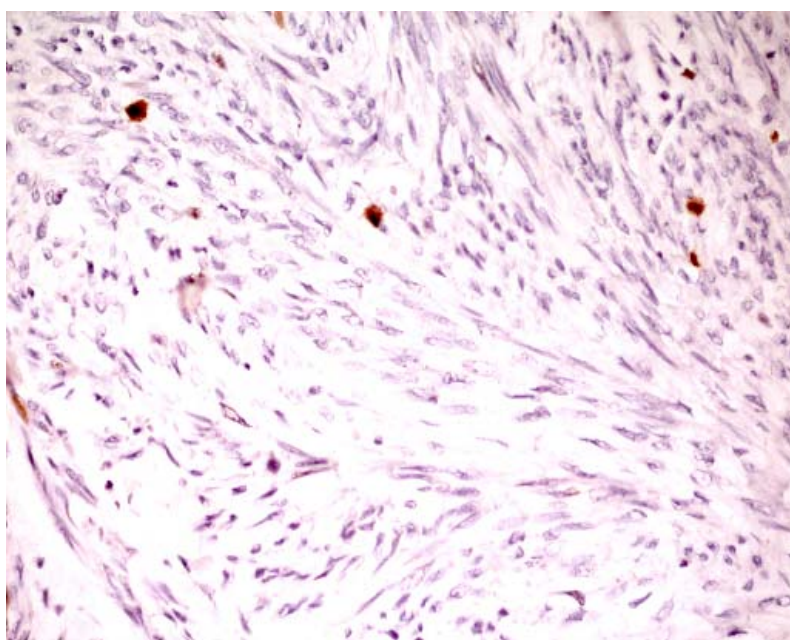


Рис. 5.8. Експресія ядрами гладком'язових клітин лейоміоми білка Ki-67. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$ .

Зустрічаються звивисті залози, іноді фестончастої, зіркоподібної форми, які більше відповідають секреторній фазі, і прямі залози з вузьким просвітом. Кістозно-розширені залози можуть бути оточені «коміром» з щільно розташованих стромальних клітин видовженої форми. У просвіті залоз, частіше кістозно-розширених, накопичується водянистий секрет (рис. 5.9).

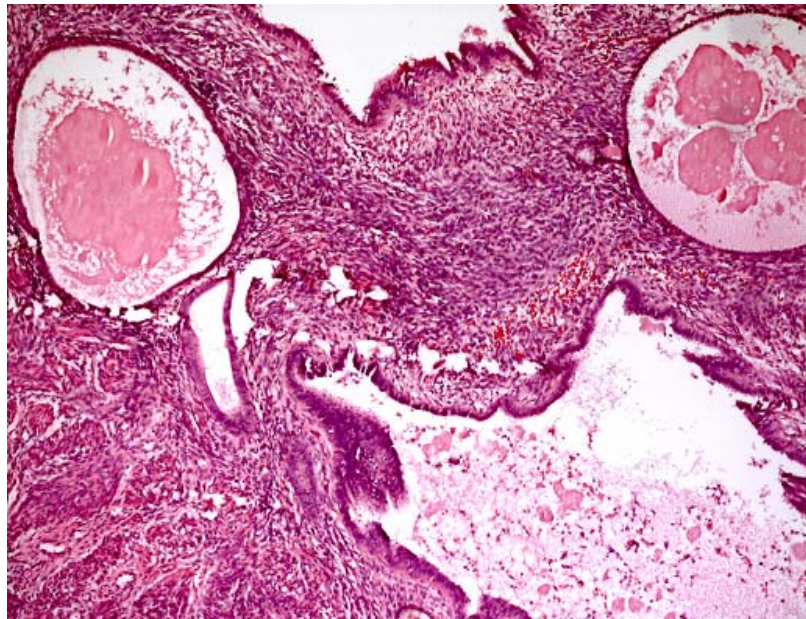


Рис. 5.9. Ендометрій пацієнтки після прийому УА – кістозно розширені залози з слабо проліферуючим сплющеним епітелієм. Зabarвлення гематоксиліном-еозином.  $\times 200$ .

У пацієток, що приймали УА епітелій залоз виглядає неактивним, або слабо проліферуючим, з поодинокими мітозами (рис. 5.10).

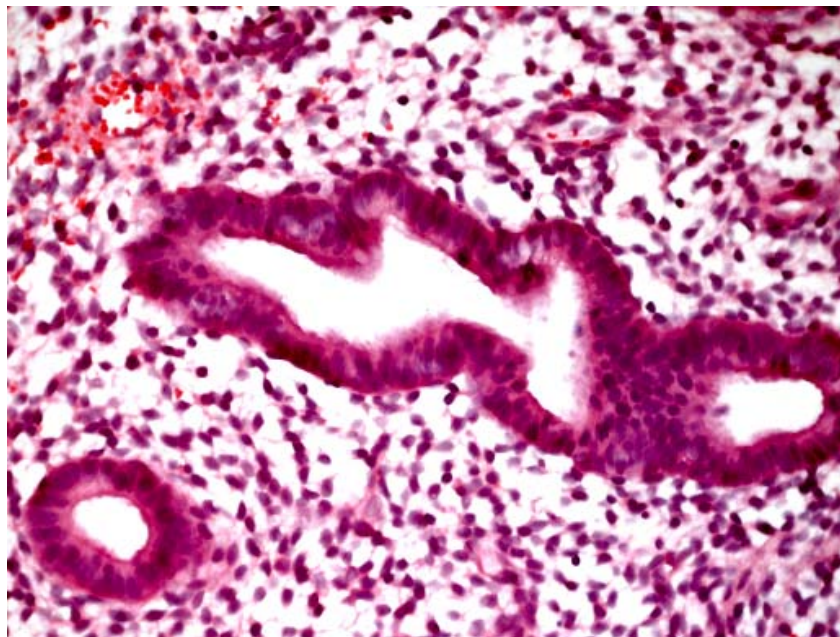


Рис. 5.10. Ендометрій пацієнтки після прийому УА – залози ендометрія зі слабо проліферуючим епітелієм. Зabarвлення гематоксиліном-еозином.  $\times 200$ .

При дослідженні в ендометрії маркера проліферативної активності Кі-67 у пацієток, що приймали УА, відмічається вкрай низька його експресія у порівнянні з підгрупою пацієток без гормонального лікування ЛМ (рис. 5.11, 5.12).

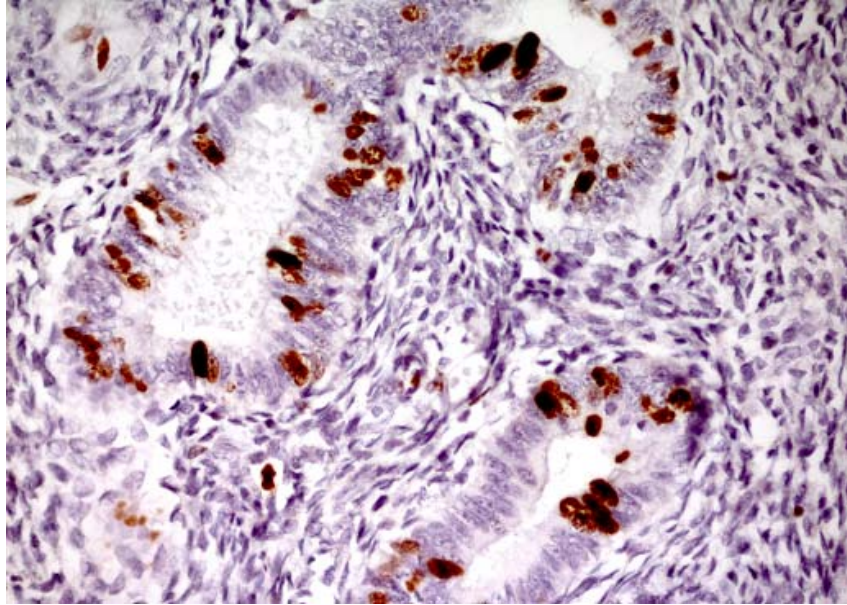


Рис. 5.11. Експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Кі-67. Пацієнтка без гормонального лікування. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$ .

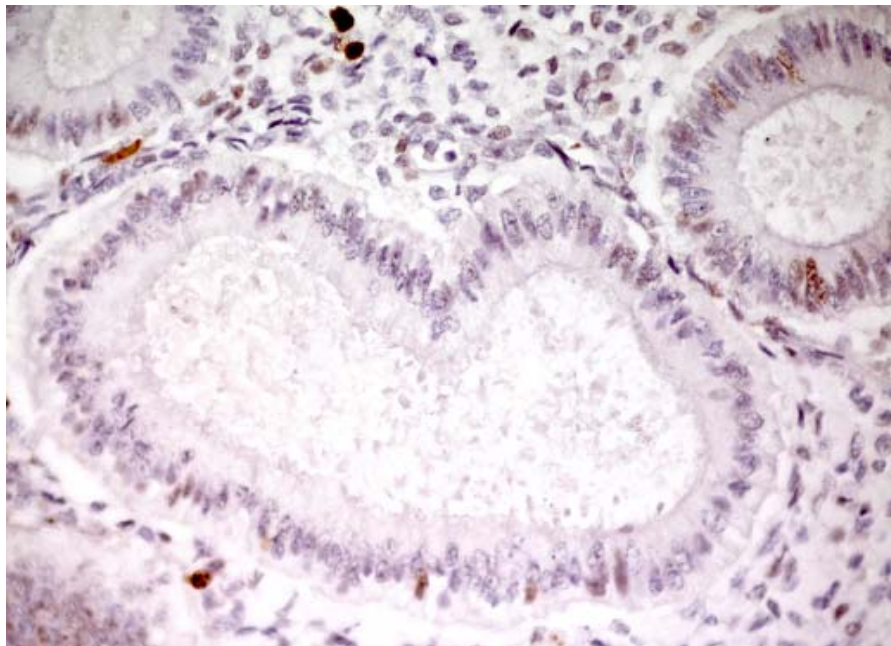


Рис. 5.12. Вкрай низька експресія ядрами епітеліальних клітин ендометрія білка Кі-67. Пацієнтка після прийому УА. Імуногістохімічне дослідження.  $\times 400$ .

Хоча структура залоз більше відповідає секреторною фазі, залозистий епітелій зазвичай сплющений кубічний або призматичний, без ознак або зі слабо вираженою стратифікацією ядер, з поодинокими мітозами. Частина епітеліоцитів містить в цитоплазмі базальні вакуолі; зустрічається секреторний епітелій з ознаками апокринової секреції, особливо в кістозно-розширених залозах. Строма з щільним розташуванням клітин, низькою проліферативною активністю, без ознак периваскулярної децидуоподобної реакції. Залозисто-стромальне співвідношення не порушено, але залози часто розподілені нерівномірно.

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

- передопераційна терапія УА 1 міс. не провокує труднощів з виділенням міоматозних вузлів під час міомектомії;
- естроген-індуковані зміни ендометрію самостійно регресують протягом трьох тижнів після 1 міс. курсу;
- передопераційна терапія УА 1 міс. сприяє значному поліпшенню якості життя пацієнок та створює оптимальні умови для збереження їх репродуктивного потенціалу.

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

#### **1.4. Соціально-економічна ефективність удосконаленого алгоритму**

Наразі в гінекологічній практиці досить важлива увага приділяється підвищенню ефективності функціонування установ та організацій з проведення хірургічного лікування хворих, зокрема, раціонального використання ліжкового фонду, зниження економічних витрат на проведення операцій та реабілітацію пацієнтів, зменшення часу перебування їх в умовах стаціонару та непрацездатності. Також зростає доцільність розширення об'ємів оперативного втручання – виконувати декілька операцій одночасно для пацієнтів, що мають в анам-

незі 2-3 супутніх захворювання. На сьогодні проблема комбінованих одномоментних операцій з гінекологічної та загальної хірургічної практики є досить актуальною і потребує достатньо глибокого вивчення. За даними ВООЗ, поєднання гінекологічних та хірургічних захворювань виявляють у 20–30% хворих. При цьому кожна десята пацієнтка потребує проведення симультанної операції. Проведення комбінованих одномоментних операцій має ряд переваг порівняно з ізольованими: скорочується тривалість лікування в умовах стаціонару, емоційний стан пацієнтів є значно кращим, знижується ризик можливих ускладнень під час повторного наркозу. Дана методика зумовлює більш швидке відновлення працездатності, соціальної адаптації пацієнтки [54].

Зважаючи на значну актуальність та перспективність проведення комбінованих одномоментних операцій, наразі виникає необхідність розрахунку економічної доцільності їх виконання. Економічний ефект від використання конкретних хірургічних методик в умовах хірургічних клінік на етапі стаціонарного лікування складається з декількох позицій. У першу чергу він зумовлений: а) короткочасністю перебування пацієнтки у стаціонарі; б) відсутністю необхідності оснащення регіональних амбулаторних закладів охорони здоров'я дорогою технікою за рахунок раціонального інтенсивного використання обладнання у рамках центру з концентрацією в них хворих регіону, який обслуговується; в) скороченням загальної тривалості періоду тимчасової непрацездатності; г) можливістю амбулаторного лікування пацієнтів за рахунок розроблення та впровадження ефективних малоінвазивних технологій. Для визначення економічної ефективності комбінованих одномоментних операцій у загальній практиці рекомендовано використовувати аналіз економічної вартості хвороби, на основі якого можна провести детальний розрахунок основних витратних компонентів лікувального процесу – від первинного відвідування фахівця до виписки зі стаціонару. Завдяки аналізу існуючих досліджень щодо визначення економічної ефективності застосування комбінованих одномоментних операцій визначено, що даний показник розраховують шляхом визначення різниці вартості стаціонарного обслуговування, амбулаторного лікування та витрат за бюджетом соціального страхування [54].



Дослідження базувалося на ретроспективному аналізі безпосередніх результатів хірургічного лікування 50 жінок з ЛМ, прооперованих із застосуванням комбінованого (гістеро-, лапаро-) доступу та накладення інтракорпорального безперервного шва на ложі вузла, що видаляється (інноваційна пропозиція) у структурному підрозділі «Хірургічний стаціонар ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС». Результати було порівняно з такою ж кількістю пацієнток, яким проведено було ізольовані операції лапароскопії та гістероскопії. До розрахунків включено вартість передопераційного обстеження, перед та післяопераційне медикаментозне забезпечення, операційне забезпечення, анестезіологічне забезпечення та післяопераційний лабораторний моніторинг. Для розрахунку економічного ефекту симультанних операцій була використана формула [129]:

$$EE_{\text{ко}} = (T_{\text{по}} - T_{\text{со}}) + [(V_{\text{по}} - V_{\text{со}}) \cdot (VP + LI) \cdot Kp], \quad (1)$$

де  $EE_{\text{ко}}$  – економічна ефективність комбінованих операцій;

$T_{\text{по}}$  – тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості лікування при виконанні двох послідовних операцій (сума двох тарифів);

$T_{\text{ко}}$  – тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості при проведенні комбінованої операції;

$V_{\text{по}}$  – число днів тимчасової непрацездатності (амбулаторне + стаціонарне лікування) сумарно при виконанні двох ізольованих операцій;

$V_{\text{ко}}$  – число днів тимчасової непрацездатності (при амбулаторному та стаціонарному лікуванні) при проведенні комбінованої операції;

$VP$  – регіональний валовий продукт на одну людину в день;

$LI$  – вартість за листком непрацездатності за один день;

$Kp$  – коефіцієнт числа працездатних (працюючих) хворих у групі.

Тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості лікування при виконанні двох послідовних операцій ( $T_{\text{по}}$ ) становив:

- Відповідно до акту № 3425 Надання медичних послуг структурного підрозділі «Хірургічний стаціонар ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС» від 25.11.2020 року вартість лапароскопії з оперування ЛМ склала **4519,27 грн.**

- Відповідно до акту № 3431 Надання медичних послуг структурного підрозділі «Хірургічний стаціонар ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС» від 25.11.2020 року вартість гістероскопії становила **2278,66 грн.**

- Відповідно, сумарна вартість проведення двох послідовних операцій становить **6797,93 грн.**

Тариф за лікування, відповідний до обсягу і тривалості при проведенні комбінованої операції (Тко) складає : **5847,38 грн.**

Термін тимчасової непрацездатності визначається згідно наказу N 455 від 13.11.2001 МОЗ України «Про затвердження Інструкції про порядок видачі документів, що засвідчують тимчасову непрацездатність громадян». Гістероскопія належить до числа малоінвазивних оперативних втручань, часто проводиться амбулаторно. Для проведення гістероскопії стаціонарне перебування обмежується 1 днем, а амбулаторне може тривати до 5 днів. Тобто, сумарно цей термін максимально може становити **6 дні**. Видалення ЛМ шляхом лапароскопії належить до хірургічних втручань середнього ступеня складності. Термін перебування в умовах стаціонару не перевищує 14 днів з подальшим амбулаторним лікуванням з можливістю видачі листа непрацездатності терміном до 5 днів з наступним продовженням його, залежно від тяжкості захворювання, до 10 календарних днів. Тобто, пацієнтка може перебувати на лікуванні максимальний термін **24 дні**. Число днів тимчасової непрацездатності (амбулаторне + стаціонарне лікування) сумарно при виконанні двох ізольованих операцій (Впо) становить **30 днів**. При проведенні комбінованої операції термін перебування на лікуванні суттєво скорочується: на стаціонарному лікуванні пацієнтки перебувають терміном до 3 днів з подальшим амбулаторним лікуванням до 14 днів. При цьому зауважимо, що більшість пацієнток приступають до роботи вже після 7 днів лікування. Про те, візьмемо до уваги максимальні строки перебування на стаціонарному та амбулаторному лікуванні – **17 днів**. Вко – число днів тимчасової непрацездатності (при амбулаторному та стаціонарному лікуванні) при проведенні комбінованої операції – **17 днів**. Регіональний валовий продукт на одну людину в день (ВП) визначається з

врахуванням кількості населення країни та валового внутрішнього продукту (ВВП). ВВП на душу населення у 2019 році становив – **94589,8 млн. грн**. Кількість населення країни станом на 2019 рік становила **42019 млн чол.** Таким чином, регіональний валовий продукт на одну людину в день склав **103,2 грн** за даними державної служби статистики України. Л1 – вартість за листком непрацездатності за один день; Середня заробітна плата у м. Київ за 2019 рік склала 15187,3 грн. Середньоденна заробітна плата визначається діленням заробітної плати за фактично відпрацьовані протягом двох місяців робочі (календарні) дні на число відпрацьованих робочих днів (годин), а у випадках, передбачених чинним законодавством, — на число календарних днів за цей період.

Тобто,  $15187,3 \times 2 \div 61 = 497,94$  грн

Визначаємо суму лікарняних за рахунок коштів роботодавця за 1 день за умови, що пацієнтка має достатній трудовий стаж і отримує компенсацію у 100% розмірі. Л1 становить **497,94 грн.**

Коефіцієнт числа працездатних (працюючих) хворих у групі (Кр) склав 1, так як всі 50 пацієнток з вибірки дослідження були офіційно працевлаштовані.

Таким чином, розрахуємо економічний ефект від впровадження виконання комбінованої одномоментної операції з гістероскопії та лапароскопії ЛМ:

$$EE_{\text{ко}} = (6797,93 - 5847,38) + [(30 - 17) \cdot (103,2 + 497,94) \cdot 1]$$

$$EE_{\text{ко}} = 950,55 + 13 \times 601,14 \times 1$$

$$EE_{\text{ко}} = \mathbf{8765,37 \text{ грн.}}$$

У результаті розрахунків встановлено, що загальний економічний ефект від лікування з застосуванням комбінованої одномоментної операції становив **8765,37 грн.** на одну пацієнтку. Це підтверджує економічну доцільність застосування даного виду операції порівняно з двома ізольованими.

Отримані результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

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

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

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

4. Литвак ОО, Лисенко БМ, Хабрат БВ, Тягай МЮ, Васильева ОВ. Алгоритм ведення пациенток різних вікових груп з гіперпластичними процесами ендометрія в умовах стаціонара короткочасного перебування. Клінічна хірургія. 2014;11;37-43.

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

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

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

8. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ. Диференційне застосування малоінвазивних методів хірургічного лікування субмукозної міоми матки у жінок репродуктивного віку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16(4-1):154-8

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

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

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

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

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

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

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

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

## РОЗДІЛ 6

### ТАКТИКА ВИКОРИСТАННЯ ДРТ У ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

#### 6.1 Оцінка ефективності програм ЕКЗ у пацієток з ЛМ

На п'ятому етапі нашого дослідження, ми з'ясували особливість чинників, які знижують частоту вдалих програм ДРТ у безплідних пацієток з ЛМ. З метою виконання поставленого завдання використовувалися, як ретроспективні (визначення анамнестичних прогностичних маркерів та аналіз патогенетичних чинників невдалих програм ДРТ), так і проспективні дослідження (оцінка ефективності як хірургічних, так ЕКЗ методів відновлення фертильності у хворих на ЛМ), які вивчалися в клінічних ситуаціях. Усі ретроспективні дослідження проводилися на підставі аналізу даних відповідної медичної архівної документації безплідних пацієток, які лікували безпліддя, шляхом застосуванням програми ЕКЗ в репродуктивному центрі «Міні ЕКЗ» (м. Київ).

На даному етапі дослідження, в дослідницький контингент основної підгрупи 4.1 увійшли – 122 безплідних пацієток з ЛМ із 177 хворих з ЛМ (4 група). За результатами наших досліджень, 55 з 177 хворих з ЛМ – не оперувалися. З їх медичних карт відомо, що у 33 з 55 безплідних пацієток з ЛМ не було діагностовано будь-якої соматичної патології, а з супутніх гінекологічних захворювань визначалася тільки доброякісна патологія шийки матки, а тип вузли ЛМ не деформували порожнину матки та відносилися до О типу з діаметром, в середньому  $30,1 \pm 3,5$  мм.

Відповідно, данні архівної медичної документації саме ці 33 безплідних пацієтки з ЛМ і склали підгрупу порівняння (4.2). Контрольну групу (4К) сформували дані медичних карт 72 здорових пацієток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя.

Ми провели порівняльний аналіз анамнестичних даних про число невдалих спроб ЕКЗ у пацієток із первинним та вторинним безпліддям на тлі ЛМ (табл. 6.1).

**Число невдалих спроб ЕКЗ у пацієток із ЛМ, n=177**

Число спроб ЕКЗ	Первинне безпліддя		Вторинне безпліддя		4К група	
	n=71	%	n=106	%	n=72	%
1-2	39	55,0*	59	56,0*	50	70,0
≥ 3	32	45,0*	47	44,0*	22	30,0

Примітка. Достовірність \* $p < 0,05$  відносно 4К групи.

Порівняльний аналіз показників невдалих спроб ЕКЗ у пацієток з ЛМ між жінками з первинним та вторинним безпліддям не показав вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ). Однак, у пацієток з первинним та вторинним безпліддям на тлі ЛМ, вірогідно визначалася перевага по загальній кількості невдалих спроб ЕКЗ в середньому в 1,5 разу, порівняно з відповідними даними групи контролю (4К) ( $p < 0,05$ ). Отже, для безплідних жінок з на тлі ЛМ характерні повторні невдалі програми ДРТ, незалежно від того, чи це первинне чи вторинне безпліддя. За даними вітчизняних авторів [20, 366], первинна та вторинна неплідність становлять серед популяції 47% та 52% відповідно. До основних чинників, які сприяють розвитку вторинної жіночої неплідності, відносяться інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) – хламідійна інфекція (43,4%), запальні процеси після абортів (62%), перенесені хірургічні та гінекологічні операції (33,4%), патологічні пологи (4,6%) [24, 371]. Трубно-перитонеальна неплідність часто поєднується із синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ) (43,3%), ендометріозом (23,7%), міомою матки (24,4%), аномаліями розвитку статевих органів (4,4%). Матковий фактор неплідності зустрічається в 5-17% випадків та пов'язаний з міомою матки (44,4%), внутрішньоматковими втручаннями (33,3%), патологічними пологами і абортами, ускладненими інфекцією; травматичними ушкодженнями тіла та шийки матки (22,3%). Серед причин первинної неплідності домінують гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникова недостатність та пов'язані з нею овуляторні зміни, які часто проявляються порушенням менструального циклу [36, 383].

Серед пацієток, які входять в наше дослідження, в анамнезі ЛМ, як лише один чинник розвитку безпліддя була присутня у 2 жінок. В обох випадках мало місце субмукозне розташування вузла. У решти випадків ЛМ поєднувалася мінімум ще з одним чинником розвитку безпліддя. Тому ми, зважаючи на вищевказане, виділили серед контингенту основної підгрупи (4.1) ще і підгрупи пацієток по супутнім факторам розвитку безпліддя на тлі ЛМ (табл. 6.2), які з нашої точки зору можуть негативно впливати на ефективність програм ДРТ.

Таблиця 6.2

### Дизайн дослідження

Фактори безпліддя	Підгрупи, абс.ч	Первинне безпліддя		Вторинне безпліддя	
		20-35 pp. абс.ч	36-45 pp. абс.ч	20-35 pp. абс.ч	36-45 pp. абс.ч
Прооперовані пацієтки n=122 (основна підгрупа 4.1)					
Трубно-перитонеальний фактор (ТПФ)	4.1.1 n= 34	6	13	10	5
ЗГЕ	4.1.2 n= 34	6	10	10	8
Ендокринний фактор (ЕФ)	4.1.3 n=32	5	6	8	13
Матковий фактор (МФ)	4.1.4 n=22	5	5	5	7
Підгрупа порівняння	4.2 n=33	4	6	14	8

Спираючись на результати наших досліджень, як ретроспективних, так і проспективних, ми провели аналіз анамнестичних чинників, які можуть негативно впливати на ефективність ЕКЗ у пацієток з ЛМ і визначили різні їх комбінації. За нашими даними, пацієткам з ЛМ та ТПФ притаманне:- наявність в урогенітальній флорі таких інфекційних агентів, як *Ureaplasma* і *C. albicans*, *Micoplasma* і HSV1/2;

- зниження концентрації або відсутність *Lactobacillus spp.*,
- наявність в порожнині матки *Streptococcus spp.*, *Bacteroides* *St.agalactica*, *Klebsiella pneumoniae*; – переважання операцій з приводу діагностики і відновлення прохідності маткових труб (44,8% і 13,8% відповідно), тубектомія



- (31,2%);
- часта наявність хронічного сальпінгофориту (56,1%) – ендокринні порушення (19,3%);
  - тривалий і нерегулярний МЦ (в середньому –  $48,8 \pm 6$  днів (56,1%));
  - поліменорея і міжменструальні виділення (50%);
  - превалювання первинного безпліддя (57,9%); тривалість безпліддя більше 5-10 років (68,4%);
  - більше 3 спроб ЕКЗ в анамнезі (57,9%);
  - найменше число в анамнезі штучних абортів (8,7%).

У пацієнок з ЛМ на тлі ЗГЕ відмічалися:

- кісти яєчників, ендометріоз і аденоміоз (21,5%, 19,3% і 16% відповідно);
- знижені/ низькі рівні АМГ, незалежно від віку;
- превалювання первинного безпліддя (43,1%);
- невиношування в анамнезі (10,7%);
- висока частота оперативних втручань на органах черевної порожнини і малого таза (67,2% і 31,6% відповідно);
- епізоди специфічних ІПСШ (зокрема *Trich. Vaginalis*) на фоні зниження концентрації або відсутність *Lactobacillus spp.* (16,1% та 21,5% відповідно).

У безплідних жінок з ЛМ та ЕФ визначалося:

- превалювання в анамнезі ендокринних, зокрема патологія щитоподібної залози (ПЩЗ) (58,2%) та дисметаболических порушень (39,2%);
- порушення менструальної функції за типом опсоменореї (25,1%), вторинної аменореї (25,1%);
- порушення біоценозу піхви, зниження концентрації або відсутність *Lactobacillus spp.* та наявність *Ureaplasma* і *Mycoplasma*;
- підвищення показників концентрації андрогенів (Т вільного і ДГЕА-С), ЛГ, ФСГ, ТТГ, Т4 в плазмі крові, підвищений вміст пролактину, зниження концентрації П в другій фазі циклу;
- переважання в анамнезі резекцій яєчників (29,8%);
- знижені/ високі показники АМГ, незалежно від віку.

У безплідних жінок з МФ безпліддя та ЛМ спостерігалось:

- висока частота зустрічаємості внутрішньоматкових синехій і хронічного ендометриту (ХЕ);
- статистично достовірне зниження експресії рецепторів ендометрія як до П, так і до естрогенів;
- наявність в анамнезі таких інфектів, як *Mycoplasma* і *Ureaplasma*;
- підвищення концентрації *Lactobacillus spp.*;
- наявність в порожнині матки *Streptococcus spp.*, *Bacteroides* та *St.agalactica*;
- більше 3-х спроб ЕКЗ в анамнезі (70,2%);
- високе число в анамнезі штучних абортів (77,1%) і ектопічних вагітностей (35,6%), а також пологів (25,3%);
- висока частота спостереження супутніх патологічних станів ендометрію (гіперплазія ендометрія (ГЕ) – 3,7%) і аденоміоз (4,5%);
- переважання вторинного безпліддя в анамнезі (44,6%).

Також ми провели оцінку результативності ЕКЗ у пацієнок основної підгрупи дослідження (4.1) в залежності від віку, як одного з факторів впливу на репродуктивну систему жінки (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

### Оцінка ефективності програм ДРТ в залежності від віку

Підгрупи	Фактори розвитку безпліддя	Підгрупа 4.1 (n=122)				
		ЧХ (абс. ч.)	ЧЦС (абс. ч.)	ЧЕТ (абс. ч.)	ЧМВ (абс. ч.)	ЧМВ/ЕТ (%)
20-35 років						
4.1.1	ТПФ	19	23	21	11	58,0%*
4.1.2	ЗГЕ	16	19	27	9	56,0%*
4.1.3	ЕФ	11	15	11	5	45,0%*
4.1.4	МФ	10	13	14	7	50,0%*
4.К		30	33	30	23	76,0%

Підгрупи	Фактори розвитку безпліддя	Підгрупа 4.1 (n=122)				
		ЧХ (абс. ч.)	ЧЦС (абс. ч.)	ЧЕТ (абс. ч.)	ЧМВ (абс. ч.)	ЧМВ/ЕТ (%)
36-45 років						
4.1.1	ТПФ	15	26	21	8	38,0%*
4.1.2	ЗГЕ	18	30	27	10	37,0%*
4.1.3	ЕФ	21	30	26	9	34,0%*
4.1.4	МФ	12	18	14	5	36,0%*
4.К		42	63	73	35	48,0%

Примітка. Достовірність \* $p < 0,05$  відносно 4К групи.

Аналізуючи отримані результати, можна заключити, що ефективність ЕКЗ у хворих усіх підгруп вірогідно різнилася за віком. Так, у віковій когорті пацієток 20-35 років, середній показник частоти маткової вагітності на кількість ембріо-трансферів (ЧМВ/ЕТ) основної підгрупи дослідження, незалежно від супутніх факторів розвитку безпліддя, був достовірно нижче порівняно з контролем (4.К підгрупа), відповідно 76,0% і 48,0% ( $p < 0,05$ ). Також спостерігалася загальна тенденція збільшення ЦС у пацієток пізнього репродуктивного віку, порівняно з контролем – 4.К ( $p < 0,05$ ) та відповідними показниками підгруп активного репродуктивного віку. Середнє загальне число ЦС у пацієток з ЛМ вікової когорти 35-45 років на  $1,06 \pm 0,2$  днів вірогідно перевищувало відповідний середній показник вікової когорти 20-25 років. За даними нашого дослідження в усіх підгрупах прослідковується чітка тенденція до зниження у пізньому репродуктивному віці: загальної кількості фолікулів, що ростуть в СЦ (в середньому з  $8,3 \pm 0,5$  до  $6,9 \pm 0,4$ ); числа доміантних фолікулів придатних для аспірації (в середньому з  $7,0 \pm 1,5$  до  $5,1 \pm 1,5$ ), кількості отриманих ооцитів під час трансвагінальної пункції (ТВП) (в середньому з  $5,7 \pm 0,25$  до  $3,8 \pm 0,25$ ). Отже, отримані нами результати відповідають даним вітчизняних та зарубіжних дослідників [189, 229], які стосуються саме пізнього репродуктивного періоду – 36-45 років. У цілому, фактор віку прогрес-

сивно знижує з роками репродуктивну здатність яєчників та характеризується збільшенням частоти ановуляторних циклів, зміною тривалості менструального циклу і зменшенням кількості крові, що втрачається під час МЦ, зниженням гормональної функції яєчників, ОР (зниження АМГ) якості яйцеклітин та ооцитів, а також знижує ефективність програм ДРТ.

Незважаючи на багаточисельні дослідження, які були присвячені вивченню ефективності програм ЕКЗ в залежності від віку, медикаментозних схем ЦС, на сьогодні не визначено основних маркерів прогнозу реалізації репродуктивної функції у безплідних пацієнок з ЛМ [219, 241]. Тому, ми також дослідили ефективність програм ЕКЗ у пацієнок з ЛМ в залежності від супутніх факторів розвитку безпліддя та віку (табл. 6.4).

З отриманих даних видно, що в когорті 20-35 років пацієнтки 4.1.1 та 4.1.4 підгруп мали приблизно однакові показники отриманих ооцитів та ембріонів стадії бластоцист та вірогідно не різнилися з показником підгрупи контролю 4.К, в якій реєструвалися найвищі цифри. Одночасно, середні показники по загальній кількості фолікулів, що ростуть в СЦ, по числу фолікулів придатних для аспірації, а також по числу отриманих ооцитів при ТВП, в підгрупах 4.1.2 та 4.1.3. були достовірно нижче у порівнянні з 4.К підгрупою ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати жінок активного репродуктивного віку свідчать про достовірно знижену кількість ЦС, але вищу сумарну дозу препаратів (гонадо-тропінів), використану на курс ЦС (МО) в підгрупах 4.1.1; 4.1.2; 4.1.4 та 4.К, в порівнянні з відповідними показниками підгрупи 4.1.3 ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе увагу і той факт, що вищевказана тенденція прослідковується в підгрупах 4.1.2 та 4.1.3 у віці жінок 36-45 років. Серед осіб з ЛМ і ендокринним фактором обох вікових когорт (підгрупа 4.1.3), показники ЧМВ/ЕТ (45,0% та 4,0%) були найвищими, порівняно з відповідними даними підгруп контролю 4.К (76,0% та 48,0%) ( $p < 0,05$ ) (див. табл.6.3 та 6.4). Також, аналізуючи отримані данні по ЧМВ/ЕТ, ми визначили наступне: середня частота ЕТ, в віковій когорті 20-35 років, в підгрупах 4.1.2 та 4.1.4 перевищує кількість ЦС, а показники ЧМВ/ЕТ вірогідно менші ніж в 4.К.

Таблиця 6.4

## Ефективність програм ДРТ в залежності від супутніх факторів розвитку безпліддя та віку

Показник	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4	4.К	
20-35 років						
ФСГ, МО/л	6,4±0,3	6,3±0,5	4,5±0,5	6,5±0,5	6,5±0,5	
E2, пг/мл	42,4±5,3	42,4±5,3	58,4±5,6*	44,4±5,3	43,4±5,3	
ТТГ пг/мл	2,3 ±0,3	2,2 ±0,5	3,5 ±0,5*	2,3 ±0,3	2,3 ±0,2	
Пролактин, мМО/л	348,3±56,6	348,1± 54,6	468,1± 54,6	350,3±56,6	350,2±56,6	
T віль., пг/мл	0,9±0,04	0,8±0,04	2,2±0,04*	0,7±0,04	0,9±0,04	
АМГ, нг/мл	3,3±0,5	3,3±0,5	5,3±0,5*	3,2±0,5	2,3±0,5	
Доза препаратів на курс ЦС, МО (доза/цикл)	2750±150	2750±150	2250±150*	2700±150	2700±150	
Тривалість ЦС (дні/ЦС)	11,1±0,3	11,2±0,4	14,1±0,3*	10,3±0,4	10,4±0,3	
Загальна кількість фолікулів, що ростуть	15,3±0,6	9,4±0,6*	8,6±0,5*	15,5±0,6	15,5±0,6	
Число фолікулів придатних для аспірації (число фолікулів/пацієнтку)	11,5 ±1,3	9,7±0,6*	9,4±0,6*	11,6±1,5	11,5±1,3	
Число отриманих ооцитів /ТВП	10,5±0,3	9,4±0,3*	8,9±0,3*	10,5±0,2	10,5±±0,2	
Зрілість ооцита	M <sup>1</sup>	1,0±0,03	2,4±0,03*	2,4±0,03*	1,0±0,03	1,0±0,03
	M <sup>2</sup>	9,5±0,2	7,5±0,2*	6,5±0,2*	9,5±0,2	9,5±0,2
Якість бластоцист	1 (A)	9,5±0,2	4,4±0,3*	3,4±0,3*	9,3±0,2	9,3±0,2
	2 (B)	-	2,1±0,03	3,1±0,03	-	-
	3 (C)	-	-	-	-	-
ЧМВ/ЕТ, %	58,0%*	56,0%*	45,0%*	50,0%*	76,0%	

Продовження табл. 6.4

Показник	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4	4.К	
Вік 36-45 років						
ФСГ, МО/л	7,4±1,3	7,3±1,5	8,5±0,5*	7,3±1,5	7,3±0,5	
E2, пг/мл	42,4±3,6	42,4±3,6	45,4±3,3	42,5±3,3	43,4±3,3	
ТТГ пг/мл	2,5 ±0,3	2,5 ±0,3	3,0 ±0,3*	2,3 ±0,3	2,3 ±0,2	
Пролактин, мМО/л	256,3±50,4	256,1±50,4	636,1±50,4	255,2±50,6	355,2±50,6	
T віль., пг/мл	0,9±0,04	0,8±0,04	1,7±0,04*	0,7±0,04	0,9±0,04	
АМГ, нг/мл	1,8±0,5	1,8±0,5	1,1±0,1*	1,9±0,5	1,9±0,5	
Доза препаратів на курс ЦС, МО	2600±150	2600±150	2100±150*	2600±150	2600±150	
ЦС, дні	12,1±0,4	14,2±0,2*	14,3±0,4*	12,3±0,4	12,0±0,2	
Загальна кількість фолікулів, що ростуть	9,7±1,3	6,4±0,5*	5,5±0,5*	9,5±1,6	9,6±0,5	
Число фолікулів придатних для аспірації	7,7±1,3	5,5 ±0,5*	4,5±9,5*	7,7±1,3	7,7±0,7	
Число отриманих ооцитів при ТВП	6,5±0,3	4,4±0,2*	3,5±0,3*	6,5±0,3	6,5±0,2	
Зрілість ооцита	M <sup>1</sup>	1,0 ±0,03	1,0±0,03*	1,4±0,03*	1,0±0,03	1,0±0,03
	M <sup>2</sup>	5,5±0,2	3,4±0,2*	2,0±0,2*	5,5±0,2	5,5±0,2
Якість отриманих ембріонів	1 (А)	4,5±0,2	2,4±0,03*	2,0±0,03*	5,3±0,3	5,3±0,3
	2 (В)	1,0±0,2	1,0±0,03	1,4±0,03	-	-
	3 (С)	-	-	1,0±0,03	-	-
ЧМВ/ЕТ, %	36,0%	34,0%	26,0%*	36,0%	40,0%	

Примітка. Достовірність \*p&lt;0,05 відносно 4К групи.

Отже, в підсумку, в підгрупі 4.1.3, незважаючи на вікові особливості, чітко прослідковується вплив дисгормональних чинників, концентрації маркерів прогнозу ЕКЗ – АМГ, ФСГ та ТвІл, мали патологічний профіль, обумовлений супутніми ендокринопатіями, зокрема ПЩЗ, що мало безпосередньо негативний різнонаправлений вплив на результативність програми ЕКЗ, в яких визначаються найнижчі значення, показників: число фолікулів придатних для аспірації, відповідно ( $9,4 \pm 1,6$  та  $4,2 \pm 1,5$ ), число отриманих ооцитів при ТВП ( $9,4 \pm 1,6$  та  $3,5 \pm 0,2$ ), ЧМВ/ЕТ – 45,0% і 26,0% ( $p < 0,05$ ); якості ооцитів – у жінок підгрупи 4.1.3 (активний репродуктивний вік) аспіровано 1,8 ооцитів, з них – 1.3 стадії М2 і 1 бластоциста класу А у 1 пацієнтки в середньому; у жінок підгрупи 4.1.3 (пізній репродуктивний вік) – аспіровано в середньому 0,95 ооцита, з них – 0,8 стадії М2 і бластоцист класу А отримано в середньому 0,6 у 1 жінки. Не менш виразний вплив на результативність програм ЕКЗ має і ЗГЕ, в якості супутнього фактора розвитку безпліддя у пацієток з ЛМ. Отримані результати, які представлені в таблиці 6.4, вірогідно демонструють більш низькі показники по оцінці активності фолікулогенезу, ступеню зрілості і життєздатності ооцитів, по активності процесу дроблення ембріонів у пацієток з ЛМ та ЗГЕ і жінок без патології – підгрупа 4.К, відповідно по когортам (20-35 років): число фолікулів придатних для аспірації (число фолікулів/пацієнтку) у хворих на ЛМ та ЗГЕ –  $10,7 \pm 1,6$ , порівняно з  $11,5 \pm 1,3$  (підгрупа 4.К); число отриманих ооцитів при ТВП, відповідно  $9,4 \pm 0,3$  в порівнянні з  $10,5 \pm 0,2$  (підгрупа 4.К); по якості ооцитів у жінок підгрупи 4.1.2 (активний репродуктивний вік) в середньому отримано з  $9,4 \pm 0,3$  аспірованих ооцитів;  $4,4 \pm 0,03$  бластоциста класу А та  $2,1 \pm 0,03$  бластоциста класу Б, що вірогідно нижче по якості з показниками 4.К даної вікової когорти. Оцінка ефективності програми ЕКЗ пацієток підгрупи 4.1.2, за показником ЧМВ/ЕТ%, продемонструвала в 1,5 разу нижчий результат від 4К, відповідно по віковим когортам 56,0% і 76,0% ( $p < 0,05$ ) та 34,0% та 40,0% в 4.К ( $p < 0,05$ ). Вищезазначені отримані результати не суперечать нашим попереднім даним про дисгормональний вплив ендокринних чинників, зокрема ПЩЗ та ЗГЕ, на морфоструктуру, мікроциркуляцію, рецепторний апарат кори яєчників та

мають підтвердження також як вітчизняних, так і зарубіжних в наукових джерелах, де автори описують факти зниження параметрів фолікулогенезу, кількості, якість ооцитів та процесів запліднення і дроблення ембріонів у даного контингенту жінок [185].

**6.1.1 Особливості морфо-функціонального стану тканин яєчників та їх вплив на ефективність ЕКЗ у пацієток з ЛМ.** З огляду на те, що успіх ЕКЗ залежить від кількості і якості отриманих ооцитів, якості ембріону та рецептивності ендометрію, ми вирішили дослідити морфо-структурний стан яєчників та визначити можливі його морфо-функціональні особливості і їх можливий взаємозв'язок з результативністю ЕКЗ у обстежених пацієток.

Нами, за для виконання поставленого завдання, ретроспективно, були виділені з основної під групи 4.1 (n=122), підгрупи жінок, у яких перед програмою ЕКЗ в анамнезі були симультантні втручання на матці та на яєчниках з метою відновлення фертильності. Обсяг оперативного втручання – резекція яєчника, доступ лапароскопічний. З медичної документації вибиралися матеріали, які відповідали періоду оперативного втручання на 7-, 8- чи 9-й день МЦ. Отже, дослідницький контингент складався з зразків тканин яєчників:

- 9 пацієток з ЛМ та трубно-перитонеальний фактор – підгрупа 4.1.1А ;
- 10 хворих з ЛМ та ЗГЕ – підгрупа 4.1.2Б;
- 9 безплідних жінок з ЛМ та ендокринним фактором – підгрупа 4.1.3В, з них у 4 діагностувався СПКЯ.

Матеріал для морфофункціонального дослідження яєчників жінок контрольної групи (4.1 К) – 10 пацієток з 72 здорових осіб, в обсязі біопсії, яку отримали за письмовою згодою у 10 здорових жінок (4.1) під час оперативного втручання, пов'язаного з хірургічною контрацепцією (перев'язка або клепація маткових труб). Середній вік пацієток підгруп дослідження  $34,5 \pm 1,5$  року. У ході проведення морфо-функціональних досліджень для оцінки гермінативної (ріст статевих клітин) та ендокринної (продукція оваріальних гормонів) функцій яєчників у інфертильних пацієток з ЛМ та супутніми факторами розвитку безпліддя були визначені особливості основних клітинних елементів фолікулів на



різних стадіях їх росту в співставленні із змінами їх судинного та стромального мікрооточення.

Морфологічний аналіз структури яєчників безплідних хворих 4.1.1А підгрупи дозволив встановити наявність порівняно з контролем нормальної кількості премордіальних, первинних, вторинних фолікулів; явища дистрофічно-атрезивних процесів в ооцитах та фолікулоцитах, різного ступеню виразності. Жовті тіла в матеріалі цієї підгрупи не зустрічались; відмічався нерівномірний склероз білкової оболонки та строми яєчників. Структура гемо-мікроциркуляторного русла характеризувалася одночасною зустріччю в поруч розташованих ділянках і ділятації і констрикції, що, певно можна розцінювати як прояви компенсаторно-присосовного процесу на тлі хронічного запального процесу притаманному хронічному оофориту на хронічного сальпінгіту. У хворих 4.1.2Б виявлялися ендометріюїдні гетеротопії різного діаметру та варіанту морфобудови (і залозисто-кістозні і просто кістозні, в залежності від ступеню розповсюдження процесу), на тлі незрілих чи різного ступеня зрілості фолікулів, розміщених в активній цитогенній стромі на тлі фолікулярних кіст, а також невеликої кількості гематом в персистуючі фолікули. Будова строми ендометріюїдних вогнищ була досить різноманітною – від вираженого стромального компонента до формування судин типу спіральних артерій ендометрію. Ступінь виразності судинного компонента в стромі вогнища ендометріюзу різноманітна і залежала від гістологічного варіанта ендометріюзу яєчника. Епітеліальний компонент був представлений різноманітними за формою епітеліоцитами. Будова залоз відповідала добі МЦ пацієнток на момент оперативного втручання. Судини гемо-мікроциркуляторного русла у більшості випадків характеризувалися потовщеною, набряклого або склерозованою стінкою, і різним, залежно від ступеню виразності ендометріюїдного ураження, розташуванням капілярів в цитогенній стромі чи в центральних відділах, чи по периферії вогнища; відзначалось також їх нерівномірне кровонаповнення; одночасно зустрічались в поруч розташованих ділянках і ділятації і констрикції. Відзначалась наявність дрібних тромбів у просвіті деяких судин та появи в інтерстиційному просторі депозитів імунних комплексів, що,

певно можна розцінювати як прояви аутоімунних процесів, що розвиваються на тлі ендометріюїдного патологічного процесу різного ступеню виразності. У пацієнток 4.1.3В підгрупи спостерігалось різке зменшення премордіальних та зростаючих фолікулів, грубі дистрофічні зміни ооцитів в фолікулах різного ступеня зрілості, поглиблення процесів атрезії фолікулів та склерозу білкової оболонки та строми яєчників, активізація процесів колагеноутворення. Жовті тіла в матеріалі цієї підгрупи зустрічались рідко та поодинокі, невеликого діаметру, що свідчило про передчасну лютеїнізацію фолікулів. Найважливішою морфологічною ознакою захворювання у жінок з СПКЯ на відміну від контрольної підгрупи був виражений склероз судин коркової речовини з грубими дистрофічними змінами ендотеліоцитів та наявністю гіллястого, стиснутого міжфіброзно-зміненими тяжами строми склерозованого гемо-мікроциркуляторного русла. Патоморфологічні дослідження показали, що одним з важливих механізмів, які обумовлюють клінічну симптоматику недостатності яєчників у таких хворих, є розвиток в них циркуляторної та тканинної гіпоксії, що документувалося, насамперед, грубими склеротичними змінами судин всіх калібрів, розташованих в корковій речовині та білковій оболонці, з очевидними ознаками порушення проникненості та транскапілярного обміну в мікросудинах фолікулів. Проведений електронно-мікроскопічний аналіз стану яєчників безплідних хворих на ЛМ підгрупи 4.1.1А показав, що їх фолікули знаходяться на різних стадіях атрезивно-дистрофічного процесу, залежно від супутнього фактору розвитку непліддя. Отже, ультраструктурними характеристиками підгрупи 4.1.1А були явища деструкції та дисконкомплексації органел, редукції мікрворсинок, мікросегрегації ядришка, інвагінації ядерної оболонки, зміною співвідношення клітинної загибелі апоптоз/некроз в бік збільшення інтенсивності некробіотичних процесів. У підгрупі 4.1.2Б спостерігалось посилення процесів апліфікації РНК в епітеліоцитах та розширення в них перинуклеарного простору і просвітлення матрикса мітохондрій; виявлена тенденція клітинної загибелі фолікулоцитів у бік інтенсифікації процесів апоптозу. У підгрупі 4.1.3В спостерігались процеси поглиблення інволютивних змін клітинних компонентів яєчників (маргінальне

розташування гетерохроматину, ущільнення цитоплазми, зменшеною кількості кріст з ознаками їх мієлінізації в матриксі мітохондрій, в клітинах теки та гранульози фолікулоцитів). Виявлена тенденція загибелі клітин – шляхом некрозу. Для структури яєчників 4 хворих з ЛМ (з СПКЯ на тлі АІТ), була характерна “плямиста” будова інтерстиційних клітин, що супроводжує явища підвищення їх функціональної активності, які безпосередньо збільшують синтез андрогенів, що впливає на якість яйцеклітин.

**6.1.2 Вплив структурних змін ендометрію на ефективність ЕКЗ у пацієнок з ЛМ.** Зважаючи на отримані попередні дані, у наступній частині нашої роботи ми вирішили виключити вплив фактору якості ембріонів на результативність ЕКЗ і дослідити структурні змін ендометрію ретроспективно в програмах ЕКЗ дослідницького контингенту. За для цього ми включили в наше дослідження медичну документацію пацієнок, яким проводили ЕТ ембріонами високої якості. У рамках програми ДРТ, всім пацієнткам підгруп дослідження проводили УЗ моніторинг стану ендометрію та його ехоструктурних змін в динаміці одного-двох природніх чи умовних (п/у МЦ) (на 5-7-й, так і на 19-22-й дні МЦ, в залежності від його тривалості) та морфо-імуногістохімічне дослідження біоптата ендометрію в ранню фолікулярну фазу п/у МЦ, шляхом діагностичної гістероскопії, та пайпель-біоптата, взятого в період імовірного «вікна імплантації». За даними лікувально-діагностичної гістероскопії та результатами пайпель-біопсії, взятої в період імовірного «вікна імплантації», у пацієнок підгрупи порівняння (4.2) патологічних змін слизової матки не було виявлено. За результатами УЗД на 5-7 добу МЦ, що характеризували субендометріальний та кровоток в маткових судинах у жінок з ЛМ були визначені вірогідні відмінності в порівнянні з контролем, які виражалися у зниженні ІІ та підвищенні ІР в артеріях на межі з ендометрієм (величини цих показників склали відповідно ІР –  $0,94 \pm 0,003$ , контроль  $1,24 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ; ІР –  $0,87 \pm 0,001$ , контроль  $0,55 \pm 0,001$ ,  $p < 0,05$ ) і збільшенні ІІ та ІР в маткових артеріях (величини показників відповідно дорівнювали ІР –  $4,1 \pm 0,36$ , контроль  $2,33 \pm 0,36$ ,  $p < 0,05$ ; ІР –  $0,88 \pm 0,04$ , контроль  $0,72 \pm 0,04$ ,  $p < 0,05$ ). Оцінка результатів характеру субендометріального та кровотоку в маткових судинах по підгрупах обстежених показала, що виявлені

загальні тенденції змін гемодинаміки зберігалися в кожній підгрупі, різниця спостерігалась лише у величинах показників, які свідчили про глибину процесів, що відбувалися в міометрію на тлі ЛМ; спостерігався прямо пропорційний зв'язок із в залежності від кількості, діаметра та локалізації вузлів ЛМ. При аналізі даних по оцінці характеристик кровотоку ендометрію та міометрію, було відмічено, що в яєчникових судинах у жінок з супутнім ендокринним фактором були визначені вірогідні відмінності в порівнянні з контролем, які виражалися у зниженні ІП та підвищенні ІР в яєчникових артеріях (величини цих показників склали відповідно ІР –  $0,94 \pm 0,003$ , контроль  $1,24 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ; ІР –  $0,87 \pm 0,001$ , контроль  $0,55 \pm 0,001$ ,  $p < 0,05$ ), а у пацієток з поєднанням ЛМ і ЗГЕ спостерігалось збільшенні ІП та ІР в порівнянні з контролем (величини показників відповідно дорівнювали ІР –  $4,1 \pm 0,36$ , контроль  $1,33 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ; ІР –  $0,48 \pm 0,001$ , контроль  $0,52 \pm 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). Оцінка результатів характеру кровотоку в яєчникових судинах в підгрупах з ТПФ та матковим фактором виявила збільшення ІП і зменшення ІР в яєчникових артеріях в порівнянні з контролем (величини показників відповідно дорівнювали ІР –  $5,3 \pm 0,33$ , контроль  $1,41 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ; ІР –  $0,35 \pm 0,04$ , контроль  $0,54 \pm 0,001$ ,  $p < 0,05$ ). За результатами ехографічних та морфологічних досліджень, на 5-7 день МЦ, ендометрій був однорідним, з рівними контурами та товщиною в середньому  $4,2 \pm 0,5$  мм, що відповідає дню МЦ у пацієток підгруп 4.1.1 та 4.К. У хворих підгрупи 4.1.4 (ЛМ з матковим фактором) товщина ендометрію, в середньому, відповідала  $2,5 \pm 0,3$  мм, що вказувало на невідповідність товщини ендометрію дню МЦ та можливі гіпопластичні зміни в ньому на тлі зміни чутливості його рецептурного апарату, а у пацієток з ЛМ та ЗГЕ та ендокринним фактором товщина ендометрію склала в середньому була  $6,8 \pm 0,4$  мм, що вказувало на потовщення ендометрію на тлі відносної гіперестрогенії, характерної для ЗГЕ, ПЩЗ, синдрому гіперпролактинемії та гіпотиреозу [171, 257]. Аналізуючи дані лікувально-діагностичної гістероскопії, можна зробити висновок, що у 58,1% безплідних жінок активного репродуктивного віку з ЛМ були супутні різноманітні патологічні зміни ендометрію з різною частотою: ПЕ – у 24,2%; ГЕ діагностувалася майже у кожній четвертій жінки – у 24,2%; ГПШЕ (гіпопластичні зміни ендометрію) – у 8,0%, в основному серед пацієток

з ендокринним та матковим фактором безпліддя; ХЕ – у 24,2%, це з ПЕ з однаковою частотою, що не суперечить багатьом науковим дослідженням, які пов'язують патогенез ПЕ із запальними процесами ендометрію [18, 279]. Результати патоморфологічного дослідження ендометрію співпадали з даними лікувально-діагностичної гістероскопії. Отримані результати викладені по підгрупах в таблиці 6.5.

Таблиця 6.5

**Результати гістологічного дослідження біоптатів ендометрію у жінок підгруп дослідження активного репродуктивного віку (20-35 років)  
(рання фолікулярна фаза)**

Характеристика ендометрію	Підгрупи				
	4.1.1 n=15	4.1.2 n=15	4.1.3 n=15	4.1.4 n=15	4.К n=15
Відповідає фазі МЦ (%)	46,7*	40,0*	40,0*	40,0*	100,0
ПЕ (%)	26,7	26,7	20,0	20,0	-
ГПЕ (%)	-	33,3	20,0	-	-
ГППЕ (%)	-	-	20,0	20,0	-
ХЕ (%)	33,3	20,0	-	40,0	-
Вогнища ендометріозу (%)	-	53,3	-	20,0	-
Внутрішньоматкові синехії	20,0	-	-	20,0	-
Внутрішньоматкові інфектори (%)	46,7	-	-	50,0	-

Примітка. Достовірність відмінностей відносно підгрупи 4.К ( $p < 0,05$ ).

Виходячи з отриманих даних, в активному репродуктивному віці у пацієнток з різними факторами безпліддя на тлі ЛМ спостерігалися: ПЕ – в 4.1.1 та 4.1.2 підгрупах, з однаковою частотою, відповідно у 26,7%, але вірогідно частіше ніж у осіб підгрупи 4.1.4; ГПЕ – найчастіше в підгрупі 4.1.2, порівняно з підгрупою 4.1.3, відповідно у 33,3% та 20,0% осіб. Внутрішній ендометріоз матки (аденоміоз) з дифузним і/або вогнищевим ураженням ендометрію, був виявлений вірогідно частіше в підгрупі 4.1.2 у більше ніж половини жінок – 53,3%, при порівнянні з підгрупою 4.1.4. У 3,3% випадків в матеріалі діагностичної гістероскопії, у пацієнток після міомектомії були виявлені тканини субмукозної лейо-

міоми, що свідчило про факт рецидивування ЛМ. ХЕ був виявлений статистично частіше у пацієток з матковим фактором розвитку безпліддя (40,0%) та також зустрічався в підгрупі 4.1.2, що підтверджує думку багатьох вітчизняних та зарубіжних авторі про аутоімунний патогенез розвитку ХЕ на тлі генітального ендометріозу. На тлі ХЕ внутрішньоматкові інфектори вірогідно виявлялися лише серед осіб підгруп 4.1.1 та 4.1.4, відповідно з частотою 46,7% та 50,0%. В підгрупі 4.1.4, саме ЛМ, зокрема у випадках наявності факту рецидиву, сприяє розвитку хронічного запального процесу ендометрію та підвищує частоту виявлення внутрішньоматкової неспецифічної флори вірогідно з частотою, відповідно 46,7% та 50,0%. Тобто, матковий фактор безпліддя на тлі ЛМ обтяжується наявністю патогенної флори в ендометрію, що змінює співвідношення клітинної загибелі апоптоз/некроз в бік збільшення інтенсивності некробіотичних процесів [2, 270]. Результати гістероскопічного дослідження обох вікових когорт, які викладені в таблиці 6.6, вірогідно демонструють збільшення частоти невідповідності структурної характеристики ендометрію фазі МЦ, в підгрупах 4.1.2 та 4.1.3, в середньому на 10,0%, що характеризує поглиблення ендокринно-імунологічних розладів в ендометрії на тлі збільшення тривалості безпліддя.

Таблиця 6.6

**Результати гістологічного дослідження біоптатів ендометрію у жінок підгруп дослідження пізнього репродуктивного віку(36-45 років)  
(рання фолікулярна фаза)**

Характеристика ендометрію	Підгрупи				
	4.1.1 n=15	4.1.2 n=15	4.1.3 n=15	4.1.4 n=15	4.К n=15
Відповідає фазі МЦ (%)	50,0	40,0*	30,0*	50,0	60,0
ПЕ (%)	20,0	30,0	20,0	20,0	-
ГПЕ (%)	-	20,0	20,0	10,0	-
ГППЕ (%)	20,0	-	30,0	20,0	-
ХЕ (%)	20,0	50,0	20,0	30,00	-
Вогнища ендометріозу (%)	-	30,0	-	-	-

Характеристика ендометрію	Підгрупи				
	4.1.1 n=15	4.1.2 n=15	4.1.3 n=15	4.1.4 n=15	4.К n=15
Внутрішньо маткові синехії	10,0	10,0	-	20,0	-
Внутрішньо маткові інфектори (%)	20,0	-	-	30,0	-

Примітка. Достовірність відмінностей відносно підгрупи 4.К ( $p < 0,05$ ).

Однак, при порівнянні середніх результатів частоти відповідності ендометрію фазі МЦ у пацієток підгруп 4.1.1 та 4.1.4, зросла на 6,5%, що пояснюється зниженням частоти виявлення ХЕ в даних підгрупах в середньому на 12%, що можливо пов'язано з зменшенням з віком статевих партнерів, більш усвідомленим користуванням контрацепцією, а також проходженням патогенетично спрямованих курсів терапії ІПСШ. У підгрупах з супутнім ЗГЕ та ендокринним фактором безпліддя на тлі ЛМ аутоімунні процеси посилюються з тривалістю перебігу поєднаної патології, що вірогідно підвищує частоту ХЕ серед даного контингенту хворих. Результати гістероскопічного дослідження в більшості випадків (94%) обох вікових когорт співпадали з результатами патогістологічного дослідження. При дослідженні біоптатів з порожнини матки, вікових когорт, у всіх жінок контрольної групи (4К), спостерігався функціонуючий ендометрій, який гістологічно відповідав фазі проліферації.

**6.1.3 Імуногістохімічна характеристика ендометрію безплідних пацієток з ЛМ.** Ми також провели ретроспективний аналіз стану рецепторного статусу ендометрію, який рутинно виконується в рамках підготовки до програм ДРТ, шляхом пайпель-біопсії в період імовірного «вікна імплантації». При дослідженні ми виявили різноспрямовані зміни в рецепції ендометрію в залежності від патологічної характеристики ендометрію та впливу факторів безпліддя. У жінок з ХЕ відзначалася слабка експресія рецепторів до естрогенів і П в епітелії і стромі; у жінок з ПЕ – помірна експресія рецепторів до П в стромі і епітелії і

слабка – до естрогенів; у жінок з ГЕ – помірна експресія рецепторів до П в стромі і епітелії і слабка – до естрогенів; у жінок з аденоміозом – помірна експресія до П в стромі і епітелії, слабка експресія – до естрогенів в стромі і епітелії. У контрольній групі (4К) в усіх біоптатах ендометрій відповідав секреторній фазі МЦ. Середнє значення рівня прогестерону (PR) у поверхневому і залозистому епітелії склало  $122,4 \pm 7,8$  бала, а в клітинах строми  $208,6 \pm 12,5$  бала. Значення параметрів експресії естрогену (ER) виявились в епітелії залоз  $58,7 \pm 4,2$ , а в стромі  $92,8 \pm 6,4$  балів. У безплідних пацієнток підгрупи 4.1.3 середнє значення рівня PR у поверхневому і залозистому епітелії склало  $117,6 \pm 7,2$  балу ( $p < 0,05$ ), що вірогідно нижче ніж в контрольній групі (К4). Експресія переважно у стромі ендометрія PR була вірогідно вищою у пацієнток підгрупи 4.1.3  $-262,8 \pm 12,5$  балу, що вірогідно нижче показників контролю ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.1 та 6.2).

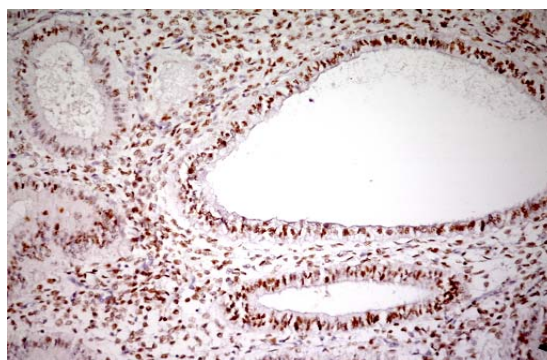


Рис. 6.1. Експресія переважно у стромі PR. Пацієнтка з підгрупи 4К

ІГХ дослідження  $\times 400$ .

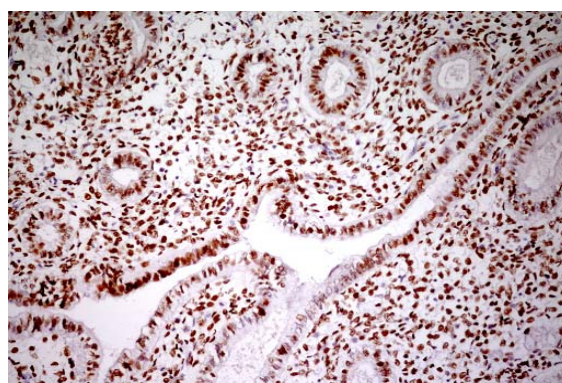


Рис. 6.2. Експресія переважно у стромі ендометрія PR. Пацієнтка з ЛМ та ендокринним фактором безпліддя, зокрема патологією щитоподібної залози (АІТ). ІГХ дослідження  $\times 400$ .



Значення параметрів експресії ER в 4К підгрупі у поверхневому і залозистому епітелії вірогідно різнилися з результатами підгрупи 4.1.3 –  $62,4 \pm 4,3$  та  $78,4 \pm 3,3$  балу, відповідно ( $p < 0,05$ ), вірогідно не відрізнялися від результатів контролю в стромі –  $92,6 \pm 6,8$  і  $98,6 \pm 6,8$  балу, відповідно ( $p > 0,05$ ). У безплідних пацієнток підгрупи 4.1.4 середнє значення рівня PR у поверхневому і залозистому епітелії вірогідно не відрізнялися від результатів контролю і відповідно склало  $-125,4 \pm 7,8$  балу, а що вірогідно нижче ніж в контрольній групі. Експресія переважно у стромі ендометрія PR була вірогідно вищою у пацієнток підгрупи 4.1.3 –  $262,8 \pm 12,5$  балу, що вірогідно нижче показників контролю ( $p < 0,05$ ). У підгрупах 4.1.1 та 4.1.4 середні значення PR у поверхневому і залозистому епітелії склало  $123,8 \pm 7,4$  бала, а в клітинах стромі  $206,4 \pm 142,2$  бала та ER виявились в епітелії залоз  $56,5 \pm 4,2$ , а в стромі  $93,8 \pm 6,2$  балів, що вірогідно не відрізнялося від результатів підгрупи 4.К ( $p > 0,05$ ).

Отже, високе значення ER в ендометрії у поверхневому і залозистому епітелії пацієнток з поєднаними факторами безпліддя, зокрема ендокринного фактору та ЗГЕ, призводить до порушення рецептивності ендометрію та відповідно до порушення характеристик поверхневих епітеліоцитів, які формують піноподії для забезпечення імплантації. Високе значення PR у стромі, яке спостерігається у жінок підгруп 4.1.1 та 4.1.4, сприяє росту вузлів ЛМ.

Порушення експресії рецепторів ендометрія до стероїдних гормонів (естрогену і прогестерону) визначається у 56,5% жінок з матковими формами безпліддя: відсутність і пониження рецепторів до естрогенів спостерігається при трубно – перитонеальному в 25,9%, при ендометріоз – асоційованому – в 19,5%, а при ендокринному – в 11,1%.

У жінок з матковим чинником безпліддя наголошується зниження концентрації E2 в перiovуляторний період і зменшення продукції П в лютеїнову фазу циклу. У пацієнток з ендокринним безпліддям наголошуються найбільш глибокі порушення гормонального гомеостазу (підвищення андрогенів – ДГЕА-804- $34,4 \pm 28,2$  нмоль/л і Т4-  $19,9 \pm 1,1$  пмоль/л) і зниження рівня П до 25,7 нмоль/л).

#### **6.1.4 Морфологічні особливості лютеїнової фази у жінок у жінок з ЛМ.**

У день передбачуваного «вікна імплантації» (19-22 день МЦ), за даними УЗ середня товщина ендометрію була зменшена у пацієток підгруп 4.1.4 і 4.1.1 – і складала, у середньому,  $9,8 \pm 1,4$  мм, при порівнянні з відповідним показником підгрупи 4К, де отриманий результат був вірогідно більше ( $11,8 \pm 0,9$  мм). Ехографічні та морфологічні особливості ендометрію в період імовірного «вікна імплантації» у пацієток з ЛМ співпадали з даними даним пайпель-біопсії. За віковими когортами мали місце спільні морфологічні та морфометричні зразки біоптатів підгруп 4.1.1 та 4.1.4. При оцінці поверхневого епітелію на апікальній поверхні епітеліоцитів визначалися характерні вип'ячування мембрани епітеліоцитів (піноподії), як один з найважливіших компонентів імплантації ембріона. Удосліджуваних біоптатах їх площа по підгрупам, в когорті 20-35 років, складала, у середньому, 60% та 55,0%, а у віці 36-45 років – 55,0%, 45,0%. Якість структури піноподій в варіювала незалежно від віку, відповідно: в підгрупі 4.1.1 – 55% зразків біоптати містили повністю розвинуті, великі та гладкі, однакові за розмірами і формою піноподій; 25,0% – мали маленькі, різні за формою та товщиною та з різною виразністю процесів регресії піноподій, з превалюванням зморшкуватих ділянок, 20,0% – були представлені комбінацією ділянками повністю розвинених та синхронно регресуючих піноподій. Кількість секретуючих епітеліоцитів перевищувала кількість війчастих клітин. Секретуючі клітини були нерівномірно витягнутої овально-кулястої форми з широким просвітом та містили на апікальній поверхні регулярні та короткі мікрворсинки. У просвіті визначається рясний слиз. Клітини епітелію залоз добре структуровані, помірно високі, з темними ядрами. Проведений електронно-мікроскопічний аналіз стану війчастих та секреторних епітеліоцитів визначив ознаки їх різних атрезивно-дистрофічних пошкоджень, які прямо пропорційно регресують з віком. Явища деструкції проявляються у вигляді дисконфлексії органел, мікросегрегації ядришка та просвітлення матриксу мітохондрій зі зменшенням крист. Клітини строми також характеризувалися явищами, пов'язаними з віковими змінами, де в активному репродуктивному віці спостерігалася підвищення функціональної

активність клітин стромы у вигляді “плямистості”, характерної для ампліфікації p-RNK. У віковій когорті 36-45 років явища функціональної активності клітин стромы спостерігалися лише в 30,0%. Співвідношення кількості секретуючих епітеліоцитів було практично рівним кількості вільчастих клітин у всіх зразках. Секретуючі клітини були пошкоджені саме на апікальній поверхні та спостерігалися відсутність або мала кількість мікрворсинок у епітеліоцитів, відповідно у підгрупі 4.1.1 – 16,7% і 4.1.4 – у 17,2%, порівняно зі зразками контролю відповідного віку. Характерною різницею між підгрупою 4.1.1 та 4.1.4 було зменшення в когорті осіб 20-35 років лімфоцитів і плазматичних, з одночасним збільшенням кількості сегментоядерних лейкоцитів, з наявністю сильного кореляційного зв'язку в системі макрофаг – плазмоцит і плазматична клітина – сегментоядерний лейкоцит – макрофаг ( $r=0,8$ ,  $r=0,8$ ,  $r=0,8$ ,  $P<0,01$ ). У пізньому репродуктивному віці серед пацієнток підгруп 4.1.1 та 4.1.4 вільні клітини визначалися в незначній кількості та клітинні елементи були поза зв'язком.

Отже, ендометрій у жінок підгруп 4.1.1 та 4.1.4 в обох вікових когортах характеризувався неповною синхронною секреторною трансформацією (НСТЕ) зі зменшенням площі залозистого компонента на 7,8% відносно 10,7% в підгрупі К4, і відставав від стадії розвитку, принаймні на 2 дні МЦ. НСТЕ в підгрупах 4.1.1 та 4.1.4 виявлена була, в середньому, в 30% випадків у віковій когорті 20-35 років та в 45% – в пізньому репродуктивному віці. В підгрупі 4.1.2, в пайпель-біоптатах жінок активного репродуктивного віку (15 осіб), визначалося рівномірне співвідношення кількості секретуючих епітеліоцитів від кількості вільчастих клітин. Секретуючі клітини були кулястої форми, рівномірно розширені, з широким просвітом і рясним вмістом слизу в них. Будова стромы ендометрію характеризувалась чіткою виразністю клітин сполучної тканини зі значною кількістю нейтрофілів та лімфоцитів. При кореляційному аналізі в підгрупі 4.1.2 виявлявся сильний зв'язок ( $r=0,8$ ;  $p<0,01$ ) між плазматичними клітинами і лімфоцитами, а також середньої сили кореляційний зв'язок – в системі макрофаг – плазмоцит і плазматична клітина – сегментоядерний лейкоцит – макрофаг ( $r=0,5$ ,  $r=0,5$ ,  $r=0,5$ ) ( $p<0,05$ ). Строма була пухкою,

визначалося переважання залозистого компоненту із незначними ділянками підвищенням залозисто-стромального співвідношення. Клубки спіральних артерій були добре виразні. В інтерстиції спостерігалися діapedезні крововиливи. При ультраструктурному дослідженні на апікальній поверхні секретуючих клітин прослідковувалися мала кількість мікрворсинок; війки війчастих клітин були вкорочені. Аналіз кількості піноподії віковим когортам підгрупи 4.1.2, встановив: в когорті 20-35 років, у середньому, мали місце в 60,0% біоптатів; у віці 36-45 років, відповідно – 40,0% біоптатів. По якості піноподії в підгрупі 4.1.2 також не залежали від віку. Отже, в підгрупі 4.1.2 – 40% біоптатів містили повністю розвинені піноподії – великі та гладкі, 60,0% зразків містили комбінацію повністю розвинених та регресуючих піноподій.

Описана гістологічна картина в підгрупі 4.1.2 свідчить про невідповідність секреторній трансформації ендометрія хронологічному дню МЦ (23-26-й день циклу) з дисинхронним розвитком та відповідністю ендометрію пізній стадії фази секреції, при порівнянні зі зразками підгрупи контролю. Імуноморфологічна особливість структури ендометрію пацієток обох вікових когорт підгрупи 4.1.2 – наявність фіксованих імунокомплексів на судинних субепітеліальних мембранах ендометрію. У підгрупі 4.1.2 в біоптатах відзначалося співвідношення залозисто-стромальне і секреторно – війчастих епітеліоцитів були практично рівними. Клубки спіральних артерій визначалися добро структурованими та виразними. Будова залоза строми та судин в різних ділянках ендометрію різнилася: на деяких ділянках залози були з проліферуючим епітелієм, на деяких – розширеними, звитими, кулястої форми, з широким просвітом зі значною кількістю секрету. Клубки спіральних артерій визначалися добро структуровані та виразні. Також і строма різнилася структурою в одному полі зору: на різних ділянках візуалізувалася або компактна губчастої структури строма, або з ділянками фіброзування на тлі значної кількості нейтрофілів і лімфоцитів. Вільні клітинні елементи цієї групи були поза зв'язком. Секретуючі клітини характеризувалися наявністю «голих полів», позбавлених мікрворсинок або дуже малою їх кількістю, наявністю у будові ознак деструкції: мікросегрегації ядришка, інвагінації ядерної

оболонки, розширення перинуклеарного простору, маргінального розташування гетерохроматину, ущільнення цитоплазми, просвітлення матриксу мітохондрій зі зменшеною кількістю кріст, що не визначалося в зразках осіб 36-45 років підгрупи контролю. У підгрупі 4.1.2, описана гістологічна картина свідчить про наявність асинхронізації процесів секреторної трансформації ендометрія в лютеїнову фазу МЦ та невідповідність “імовірного вікна” імплантації, хронологічному дню МЦ (23-26 день циклу) при порівнянні зі зразками підгрупи контролю. У підгрупі 4К спостерігалось у 63,0% заповнення поля зору повністю розвинутими піноподіями та у 37,0% – маленькими та регресуючими піноподіями; у 63,3% зразків біоптатів було рівне співвідношення вільчастих – секретуючих епітеліоцитів, що характеризувалися нормальною будовою, без ознак деструкції. Підгрупа 4.1.3 (20 жінок обох вікових когорт) характеризувалася, в цілому, зниженням кількості сегментоядерних лейкоцитів та одночасним збільшенням кількості лімфоцитів та з наявністю ознак корелятивних (середньої сили), зв'язків між лімфоцитами та плазматичними клітинами ( $r=0,62$ ) ( $p<0,05$ ). Інші клітинні елементи цієї підгрупи були поза зв'язком. Строма біоптатів підгрупи 4.1.3 нерівномірно розвинута з інфільтрацією лімфоцитами з ознаками фіброзу. Клубки спіральних артерії спостерігалися нерівномірно по полю зору. Також визначалися фіксовані імунокомплекси на субепітеліальних мембранах ендометріальних судин, які мали ознаки посилення колагеноутворення. Отже, загалом відмічалось асинхронна будова залозистого, стромального прошарків і судин на різних ділянках одного поля зору, що в порівнянні зі зразками підгрупи контролю відповідало різним фазам секреторної трансформації. Ультраструктура залозистих клітин характеризувалася “плямистою” будовою. Співвідношення кількості секретуючих епітеліоцитів було практично рівним кількості вільчастих клітин у всіх зразках. Секретуючі клітини були пошкоджені саме на апікальній поверхні та спостерігалась відсутність або мала кількість мікворосинок у епітеліоцитів, відповідно в підгрупі 4.1.1 – 16,7% і 4.1.4 – у 17,2%, порівняно зі зразками контролю відповідного віку. Загальна патогістоімуноморфологічна картина підгрупи 4.1.3 відповідала асинхронному

розвитку ендометрію в лютеїнову фазу, нерівномірним зменшенням площі залозистого компоненту з наявністю тенденцій до гіпо-гіперпластичних змін одномоментно в одному полі зору, порівняно зі зразками біоптатів відповідними дня МЦ та віку здорових пацієнток підгрупи 4К. Структура ендометрію підгрупи 4.1.3 вказувала на поглиблення процесів роз'єднання структурного секреторного дозрівання залоз і стромі, за рахунок нерівномірного розвитку залозистого і стромального компонентів. Такі зміни в даній підгрупі обстежених виявлено як у середній, так і в пізній стадії фази секреції. Виявлена тенденція до посилення процесів апоптозу не залежно від трансформації ендометрію відповідно дня МЦ. Загалом у підгрупі 4.1.3 ендометрій не характеризувався по морфологічним критеріям, дню «імовірного вікна імплантації» та не співвідносився за структурою з аналогічними по часу забору біоптатами підгрупи здорових жінок пізнього репродуктивного віку. Аналізуючи дані діагностичної пайпель-біопсії, можна зробити висновок, що серед безплідних пацієнток з ЛМ в 51,1% клінічних спостережень (підгрупи 4.1.1 та 4.1.4) має місце синхронне відставання розвитку ендометрію, в основному за рахунок залозистого компонента, у 48,9% обстежених (підгрупа 4.1.3) – асинхронне відставання розвитку ендометрія, пов'язане зі стромальним і залозистим компонентами. Асинхронна секреторна трансформація ендометрію зустрічається у 26,9% всіх жінок і переважає в підгрупі з ендокринними факторами безпліддя – 45%. При оцінці клітинного складу стромі у пацієнток як із синхронним, так і асинхронним відставанням розвитку ендометрію було виявлена загальна тенденція до збільшення кількості клітин специфічної резистентності – лімфоцитів і плазмоцитів, з одночасним зниженням кількості клітин неспецифічної резистентності – сегментоядерних лейкоцитів, тобто роз'єднання або відсутність кооперативних зв'язків між специфічними і неспецифічними ланками імунітету. Найбільш виразними ці процеси спостерігалися у пацієнток підгруп 4.1.1 та 4.1.4 (на тлі ХЕ зростає кількість сегментоядерних лейкоцитів – клітин, що відповідають за неспецифічний імунітет) та підгруп 4.1.2 і 4.1.3 (на тлі аутоімунних процесів зростає кількість клітин специфічної резистентності – лімфоцитів і плазмоцитів, з одночасним зниженням

кількості клітин неспецифічної резистентності – сегментоядерних лейкоцитів). Загальна тенденція до підвищення специфічного імунітету і зниженню неспецифічної резистентності, мабуть, відіграє велику роль в процесах імплантації яйцеклітини.

Узагальнюючи дані по морфометрії ендометрію можна констатувати, що відбувається розрив не тільки горизонтальних, але і вертикальних зв'язків ланок клітинного імунітету – специфічного і неспецифічного, що свідчить про повну дискоординацію клітинної ланки імунітету в ендометрію у жінок з ЛМ матки з невдалими програми ЕКЗ в анамнезі.

**6.1.5 Вплив аутоімунних дисфункцій на результат ЕКЗ.** Загальна тенденція до підвищення специфічного імунітету і зниження неспецифічної резистентності, мабуть, грає велику роль у процесах імплантації яйцеклітини, ізольовано, чи на тлі аутоімунних процесів (АІТ, ЗГЕ з/без хронічних запальних процесів), зокрема за рахунок утворення аутоімунних комплексів, які провокують порушення неовазогенезу, мікроциркуляції та гемостазу [171, 279].

Наявність УЗ ознак зниження показників субендометріального кровотоку та наявність фіксованих імунокомплексів на субепітеліальних мембранах ендометріальних судин з ознаки посилення колагеноутворення, за даними патоморфологічного дослідження тканин яєчників та ендометрію у безплідних пацієнток з ЛМ, особливо в осіб з комбінацію ЛМ та АІТ, спонукали нас ретроспективно визначити рівень вмісту антитіл до фосфоліпідів, кардіоліпіну,  $\beta$ -2 глікопротеїну в сироватці крові, як маркерів антифосфоліпідного синдрому (АФС) у безплідних пацієнток з ЛМ, який може бути одним із факторів порушення мікроциркуляції ендометрію під час імплантації [185]. З метою оцінки ймовірності негативного внеску АФС програми ЕКЗ у безплідних пацієнток з ЛМ на тлі аутоімунних порушень, зокрема АІТ та ЗГЕ, нами порівняно значення концентрації антифосфоліпідних антитіл, а також антитіл до протромбіну і анексину. Результати порівняльної оцінки рівнів вмісту антитіл до фосфоліпідів та їх кофакторів представлені в таблиці 6.6.

**Показники середніх рівнів антитіл до фосфоліпідів та до їх кофакторів  
прооперованих пацієнток**

Показник	Підгрупи				
	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4	4К
IgM до кардіоліпіну	1,7±0,6	1,8±0,1*	2,3±0,2*	1,7±0,6	1,4±0,1
IgG до кардіоліпіну	1,7±0,7	2,4±0,6	2,3±0,6	1,7±0,7	1,7±0,7
АТ до В2 глікопротеїну					
• IgM	1,6±0,8	2,3 ±0,2*	3,1 ±0,3*	1,6±0,8	1,2±0,1
• IgG	2,8±0,6	3,4 ±0,8	2,5 ±0,8	2,8±0,6	2,7±1,6
IgM до фосфатиділсерину	2,9±0,5	2,7±0,6	3,9±0,8*	2,9±0,5	2,1±0,2
IgG до фосфатиділсерину	3,7±0,5	3,4 ±0,8	3,7±0,5	3,7±0,5	3,6±0,5
АТ до протромбіну					
• IgM	1,9±0,3	1,7±0,3	3,3 ±0,4	2,1 ±0,5	1,9±0,3
• IgG	2,9 ±0,5	2,5±1,3	2,9±0,5	2,9±0,5	2,6±0,5
АТ к аннексину					
• IgM	1,1±0,6	1,5 ±0,2	2,5±1,3	0,9±0,5	1,0 ±0,2
• IgG	1,0 ±0,2	2,0±0,8	1,9 ±0,9	2,0±0,8	1,9 ±0,9

Примітка. Достовірність відмінностей відносно підгрупи 4.К (p <0,05).

Відповідно до отриманих нами даних, показники середніх рівнів антитіл до фосфоліпідів та до їх кофакторів серед пацієнток підгруп 4.1.1 та 4.1.4 не виходили за межі референтної норми. Однак нами визначені вищий рівень імуноглобуліну М до кардіоліпіну та β2-глікопротеїну-1 в пацієнток з ЛМ на тлі ЗГЕ (підгрупа 4.1.2), а також без патології ЩЗ (підгрупа 4.1.3) в порівнянні з підгрупою контролю.

Також виявлено, що поміж пацієнток з ЛМ та невиношуванням вагітності в анамнезі, але без патології ЩЗ, спостерігається вищий рівень імуноглобуліну М до кардіоліпіну та β2- глікопротеїну-1, ні в осіб із ЛМ на тлі ЗГЕ (табл. 6.7). Додатково нами порівняно кількість пацієнток із підвищеним рівнем антифосфоліпідних антитіл у різних підгрупах. З представлених даних можна зробити



висновок, що у підгрупі пацієток з безпліддям та аутоімунною патологією ЩЗ (АІТ), частіше зустрічаються особи з антитілами класу М до кардіоліпіну (12,3%) та до В2-глікопротеїну-1 (17,5%), а також антитілами класу G до фосфатиділсерину (10,5%) на відміну від безплідних пацієток без тиреоїдопатії. З представлених даних в таблиці 6.2 можна зробити висновок, що характерним для безплідних жінок з ЩЗ (АІТ) є присутність антитіл до кардіоліпіну класу М (12,3%,) антитіл до  $\beta$ 2-глікопротеїну-1 класу М (17,5%); антитіл до фосфатиділсерину класу G (10,5%) на відміну від безплідних пацієток без тиреоїдопатії. Виявлена нами знахідка в цілому збігається з даними низки інших випробувань, в яких підтверджено асоціації між присутністю антифосфоліпідних антитіл та АІТ, що підтверджує скомпromетованість загального аутоімунного профілю даної підгрупи пацієнтів [57, 288]. Отже, опосередковано доведено, що у безплідних пацієток із ЛМ із ПЩЗ, або із ЗГЕ, вірогідно визначається вищий ризик розвитку ендотеліальної дисфункції та васкулопатій мікроциркуляторного русла та коагулопатії під час процесу імплантації та плацентації на фоні системної аутоімунної патології, зокрема АФС. З іншого боку, в основі порушень імплантації та плацентації також може лежати дисбаланс судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу [134]. Таким чином, було проведено дослідження кількості тромбоцитів, їх агрегаційної активності та показників коагулограми.

Таблиця 6.7

### Показники коагуляційного гемостазу підгрупи

Показник	Підгрупи				
	4.1.1	4.1.2	4.1.3	4.1.4	4К
INR	0,99±0,14	0,97±0,22	0,88±0,01*	0,92±0,01*	1,08±0,11
% протромбіну	121,5±11,1	125,1±12,1	134,2±11,5	129,3±11,5	128,4±11,5
Протромбіновий час (сек)	9,8±1,4	11,8±1,4*	9,5±1,4	12,8±1,4*	9,2±1,4
АЧТЧ (сек)	25,6±1,4	21,6±1,4 *	25,4±1,1	20,5±1,1*	25,5±1,1
Фібриноген, мг/дл	245,7±41,5	620,7±42,1 *	287,7±42,1	453,8±40,1*	280,5±42,1

Примітка. Достовірність відмінностей відносно підгрупи 4.К (p < 0,05).

Доведено, що в пацієток підгруп 4.1.2 і 4.1.4 визначається нижча середнє значення тромбоцитів, проте вища агрегаційна здатність тромбоцитів на фоні стимуляції АДФ та ристоміцину, порівняно з підгрупою контролю. Підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів ймовірно є компенсаторним на фоні легкої тромбоцитопенії. Також зазначимо, що в підгрупі 4.1.3 спостерігалось збільшення кількості тромбоцитів без ознак підвищення рівня їх агрегації спроможності або активації. Тромбоцитоз у пацієток з ендокринопатіями найімовірніше є реактивним на фоні підвищеного рівня їх деградації, а отже відповідно більшого показнику активності мегакаріоцитів з відновленням тромбоцитарного пулу. Одним із можливих пояснень, підвищення рівня тромбоцитів на фоні ендокринної патології є реактивний тромбоцитоз [342]. Аналіз показників коагуляційної ланки системи гемостазу продемонстрував різнонаправленість порушень в осіб із безпліддям. Так, з одного боку значне вірогідне підвищення концентрації фібриногену, рівня АЧТЧ та протромбінового часу у хворих підгруп 4.1.2 та 4.1.4, порівняно з підгрупою контролю, що свідчить про вищий рівень активації як внутрішнього – контактного шляху коагуляційного каскаду, так і зовнішньої його частини. Означені знахідки щодо більшого ступеню активації обох ланок коагуляційного каскаду можливо зумовлені компенсаторним механізмом на фоні менометроррагій у пацієток з ЛМ та ЗГЕ чи матковим фактором. Отже, у період підготовки до програми ДРТ у пацієток з ЛМ індивідуалізовані дослідження системи гемостазу, мають практичне значення для призначення своєчасної профілактики патологічних реакцій в період імплантації, в залежності від варіанту фактора розвитку безпліддя. В підсумку нашого дослідження, можна констатувати, що головними причинами невдалих спроб ЕКЗ у безплідних пацієток з ЛМ можна вважати наступні чинники:

- відсутність відгуку яєчників на ЦС або недостатній ріст фолікулів, або їх десинхронізація за ступеню зрілості, незалежно до дози препаратів (гонадотропінів) в ЦС;
- відсутність достатньої кількості (концентрації) ооцитів або їх функціональна неповноцінність під час ТВП;

- утворення неповноцінних бластоцист;
- порушення імплантації заплідненої яйцеклітини.

Основні причини розвитку цих чинників, патологічний різнонаправлений вплив супутніх патологічних факторів розвитку безпліддя у пацієток з ЛМ (аутоімунний конфлікт на тлі ендокринних порушень чи ендометріоїдного ураження матки та яєчників; інфекційні агенти, які впливають на ендометрій під оперативні втручання в порожнині матки). Вищевказане патологічно змінює гемомікроциркуляторне русло, як яєчників та і ендометрію, тим самим змінює рецептивність гормонопродукуючих клітин, що безпосередньо знижує ефективність адекватного відгуку на медикаментозну стимуляцію в програмі ЕКЗ [206].

## 6.2 Тактика підготовки до циклів ЕКЗ

Перед проведенням процедури ЕКЗ безплідним пацієткам з ЛМ, при наявності супутніх ендокринно-метаболических розладів та спираючись на отримані результати наших ретро та проспективних досліджень, проводилась відповідно підготовча коригуюча терапія: перш за все призначався спеціально розроблений комплекс (Міоксель) важливих вітамінів та мікроелементів для забезпечення оптимальних умов мікронутрієнтної підтримки розвитку фолікула та якісної яйцеклітини, а також сприяє покращенню метаболічного та гормонального профілю, особливо безплідним пацієткам з ЛМ та ЗГЕ, і з ЛМ та супутнім ендокринним фактором (рекомендована доза – 1 саше 2 рази на добу після їжі протягом 2-3 циклів перед ЦС; окрім вищевказаного, жінкам з виявленими маніфестним гіпотиреозом ( $\text{TТГ} \geq 5 \text{ мОд/л}$ ) та з початково компенсованим гіпотиреозом ( $\text{TТГ} 4-5 \text{ мОд/л}$ ) рекомендувалося використання замісної гормональної терапії (ЗГТ) препаратами L-T4 (L-тироксин, еутірокс) з розрахунку  $1,6 \text{ мкг/кг}$  маси тіла, в разі необхідності, збільшування дози L-T4 відбувається приблизно на  $50 \text{ мкг/добу}$ ), курс терапії призначався на 3 міс. з моніторингом рівнів ТТГ і fT4 кожні 1,5 міс.; надалі препарат L-T4 призначався в компенсаторній дозі в самому циклі ЕКЗ до моменту підтвердження/виключення вагітності, а також на тлі вагітності з моніторингом рівнів ТТГ і fT4 кожний триместр. Пацієткам з гіпотиреозом та гіпотиреоїдним ожирінням /чи з інсульнорезис-

тенцією пропонувалася на тлі ЗГТ L-T4 терапія метформіном з стартовою дозою 500 мг на добу, в залежності від маси тіла (на підставі критеріїв International Diabetes Federation) або орлістат по 120 мг 3 рази на добу чи ліраглутид зі стартовою дозою 20 мг на добу – курс та оцінка ефективності терапії протягом 6 міс.; у всіх випадках ми приступали до проведення процедури ЕКЗ лише після зниження ваги до значень ІМТ не більше 30. Якщо за цей період не досягнуті цільові значення маси тіла переглядали тактику лікування разом з ендокринологом; при досягненні цільової ваги, з призначеної терапії у даного контингенту залишається надалі тільки препарат L-T4 в компенсаторній дозі в самому циклі ЕКЗ до моменту підтвердження/виключення вагітності, а також на тлі вагітності з моніторингом рівнів ТТГ і fT4 кожний триместр на тлі дієти №9. Безплідним жінкам з ЛМ, без надлишкової маси чи ожиріння, з гіпотиреозом та гіперпролактинемією (двократні показники вмісту пролактину  $\geq 50$  нг/мл) призначаються препарати каберголіну, при наявності субклінічної гіперпролактинемії (порогові значення пролактину  $\geq 27-50$  нг/мл), препарат циклодінон по одній капсулі на добу, а також препарати мелатоніну, які мають пригнічуючий вплив на гонадотропін-релізінг-гормон, який корегує виробітку пролактину, в дозі 0,3-0,6 мг на добу; оцінка ефективності терапії проводили протягом 3 міс. з моніторингом рівнів пролактину кожні 1,5 міс.; в самому циклі ЕКЗ, у разі клінічної необхідності, залишали препарат L-T4, циклодінон/каберголін в підібраних персонально компенсаторних дозах до моменту підтвердження/виключення вагітності; на тлі вагітності, а також на тлі вагітності у разі клінічної необхідності залишали препарат L-T4. Безплідним пацієнткам з гіперандрогенією (ГА) на тлі гіперпролактинемії і не асоційованою з нею, чи ізольовано з гіперандрогенією, проводилася підготовча терапія преднізолоном не залежно від того чи це яєчникова (ПКЯ), чи це змішана форма ГА; стартова доза призначалася від 2,5 мг/добу до 5-10 мг/добу (індивідуально збільшування дози відбувається приблизно від 0,5 мг/добу від до 1,0 мг/добу в залежності від вихідних рівнів кортизолу в добовій сечі, значень ДГЕА, 17 – ОКС, індексу вільного тестостерону з моніторингом під час зміни дози кожний тиждень), протягом не менше одного місяця до початку лікувального циклу ЕКЗ. Контролем ефективності

лікування було визначення рівня вмісту андрогенів в межах вікових референтних значень; надалі преднізолон призначався в персоніфіковано визначеній дозі в самому циклі ЕКЗ до моменту підтвердження/виключення вагітності, надалі рішення по призначенню преднізолону в період вагітності та його дозировка вирішувалося разом з ендокринологом, залежно від нозологічної форми гіперандрогенії; пацієнткам з поєднанням ГА та гіперпролактинемії призначалася підготовча терапія з використанням індивідуально підібраних доз каберголіну/циклодінону; у разі ГА та гіпотиреозу застосовувалася ЗГТ L-тироксином в індивідуальних дозах. Лікувальні заходи усім пацієнткам дослідження після перенесення ембріонів (ЕТ) в порожнину матки, відбувалися за стандартною підтримкою лютеїнової фази протоколу кріоциклу; а порожнина матки оброблялася за добу до ЕТ аутосироваткою крові згідно запропонованої нами удосконаленої методики PRP; також ми проводили за один/два МЦ до ЕТ. Залежно від отриманих персоніфікованих клінічних даних, рутинне визначення маркерів АФС рекомендовано в першу чергу в когорті безплідних пацієнок з ЛМ та ЗГЕ, і з ЛМ та ендокринним фактором, а дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів найбільш раціональне в підгрупі безплідних хворих з ЛМ та ЗГЕ і з ЛМ та наявністю маткового фактору безпліддя. Отже, у безплідних пацієнок з ЛМ рекомендовано рутинне проведення не тільки скринінгу на АФС та аналіз результатів коагулограми, а й дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів. У безплідних пацієнок з ЛМ і з порушенням агрегаційної здатності тромбоцитів, реактивним тромбоцитозом, в першу чергу доцільно розглянути застосування дезагрегантів та препаратів, що оптимізують тромбоцитрно-ендотеліальну взаємодію (аспірин в дозі 75–100 мг/добу). За наявності ознак порушення коагуляційної ланки в передімплантаційний період, тобто за 1-2 МЦ до ЕТ, в терапію рекомендовано рутинно додати антикоагулянту терапію – низькомолекулярні гепарини (клексан) під контролем коагулограми. Також у безплідних осіб з ЛМ і ендокринним фактором (зокрема гіперандрогенії яєчниково-змішаного генезу) при наявності ознак АФС та підвищенням титрів антитіл- маркерів АФС в період після підготовки до ЕТ та після ЕТ диктує необхідність застосування глюкокортикоїдів в стартових дозах 5-10 мг/добу преднізолону. Для покращення перфузії

зони ендометрій/міометрія рекомендовано в період до ЕТ безплідних пацієнок з ЛМ препарати ангіопротекторної дії – «Тіотриозолін» 100 мг перорально тричі на добу з 1-го дня після операції – 1 міс., потім 100 мг перорально тричі на добу з 8-го та з 25-й день МЦ; а також препарат антигіпоксантаї та антиоксидантної дії – «Кверцетин» по 1 г у вигляді інтравагінальних тампонів 1 раз на добу з 3-го дня після операції 7 днів, потім 1 міс. після оперативного втручання перорально з 8-го та з 25 дня. Курс підготовчої корекції обома препаратами – 2-3 МЦ до ЕТ.

### 6.3 Ефективність програм ДРТ

Згідно результатів проспективного клінічного дослідження у 163 пацієнок із ЛМ (група 2.3), були визначені показання до лікування безпліддя шляхом методів ДРТ (рис. 6.3).

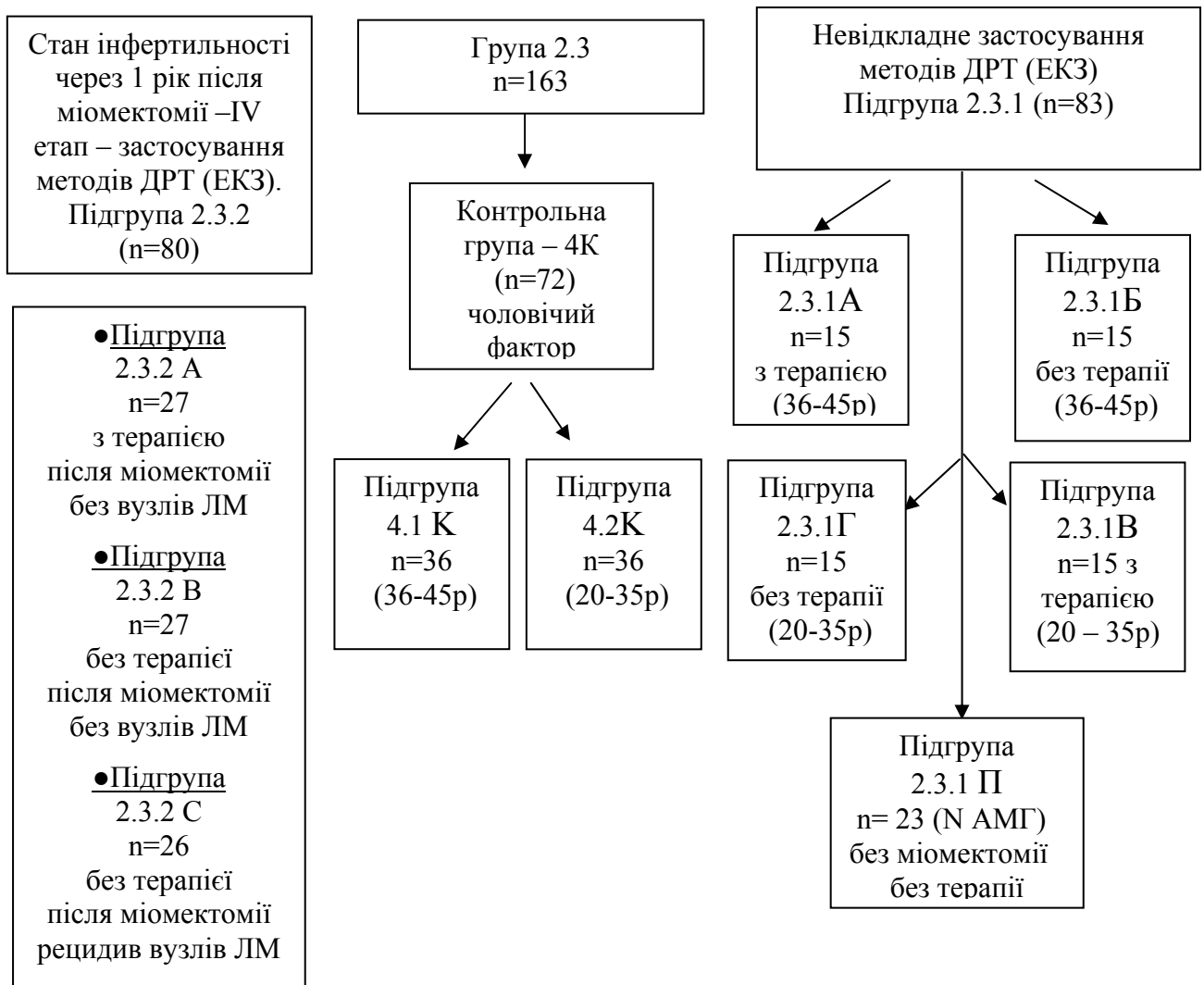


Рис. 6.3. Дизайн дослідження на етапі застосування методу ЕК3.

Таким чином, згідно клінічного дослідження, усі пацієнтки дослідження (група 2.3 (n=163)) були розподілені на наступні підгрупи:

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

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

Для порівняння результатів дослідження було сформовано:

- 4К (контрольну групу) – дані медичних карт 72 здорових пацієнток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя;

- 2.3.1 П (підгрупа порівняння) – 23 безплідних хворих з 83-х з ЛМ та з нормальними показниками АМГ, яким не проводили оперативне втручання (міомектомії), та у яких в анамнезі 1- но/2-х стороння тубектомія;

**6.3.1 ЕКЗ у пацієнток до оперативного лікування міоми матки.** До оперативного втручання, з 83 безплідних пацієнток з ЛМ (підгрупа 2.3.1) у 23 було визначено в анамнезі одно-/двостороння тубектомія (підгрупа 2.3.1П ) та показник АМГ  $2,5 \pm 0,3$  нг/мл, а у 60 жінок визначався низький показник АМГ ( $0,8 \pm 0,1$  нг/мл), порівняно з підгрупою 2.3.2 (АМГ  $1,5 \pm 0,3$  нг/мл) та групою контролю 4К (АМГ  $3,5 \pm 0,3$  нг/мл). Усім 60 жінкам з низьким показником АМГ було запропоноване невідкладне застосування ЕКЗ перед оперативним втручанням з метою видалення ЛМ (міомектомія) і вони, в свою чергу, теж розподілялися на підгрупи:

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

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

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

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

Аналізуючи отримані результати (табл. 6.8), можна заключити, що ефективність ЕКЗ у безплідних хворих ЛМ вікової когорти 36-45 років, які пройшли попередньо ЕКЗ курс коригуючої терапії та запропоноване нами ведення етапу

підготовки до ЕТ, що отримані нами результати демонструють вірогідну нормалізацію гормонального стану пацієнок підгрупи 2.3.1.А, 2.3.1 Б, пацієнтки якої не проходили запропонований курс терапії та удосконаленої процедури PRP перед ЕТ, відповідно – 0,9 (60%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А-0,5 (34%); однак показники обох підгруп (2.3.1 А та 2.3.1 Б) дослідження вірогідно нижче, ніж в підгрупі порівняння 4.1.К, відповідно -5,5 (85%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А – 4,0 (61%).

Таблиця 6.8

**Ефективність ЕКЗ у безплідних пацієнок з ЛМ пізнього (36-45 років)  
репродуктивного віку**

Показники	Групи			
	2.3.1 А, n=15		2.3.1 Б, n=15	4.1К, n=31
З терапією до ЕКЗ	До	Після	Без терапії	Контроль
ФСГ, МО/л	8,0±1,5*,**	7,2±1,3	8,3±1,5**	7,3±1,5
Е2, пг/мл	45,4±3,3*,**	42,4±3,6**	40,4±3,3**	43,4±3,3
ТТГ, пг/мл	5,0 ±1,3*,**	2,5 ±1,3**	3,5 ±1,3**	2,3 ±1,2
Пролактин, нг/мл	36,4±5,4*,**	20,1±5,3**	34,5±5,4**	16,2±5,6
Т віль., пг/мл	1,5±0,04*,**	0,8±0,04**	1,9±0,04**	0,9±0,04
АМГ, нг/мл	0,8±0,1нг/мл*,**		0,8 ±0,5**	1,9 ±0,5
Відмінені ЦС абс., %	0		1	0
Загальна кількість фолікулів, що ростуть	6,4*,**		5,5**	9,6
Число фолікулів, придатних для аспірації	5,5 *,**		3,5**	11,7
Число отриманих ооцитів при ТВП	2,5 (100%)*,**		1,5 (100%)**	9,5 (100%)
К-сть ооцитів М <sup>2</sup>	1,8 (72%)*,**		0,9 (60%)**	8,7 (92%)
К-сть бластоцист класу А	1,0 (40%)*,**		0,5 (34%)**	6,0 (63%)
Патологічне запліднення	0,2 (8%)*,**		0,3 (20%)	0
ЧМВ/ЕТ, %	44,5%*,**		38,0%**	54,0%
Кріоконсервовано ембріонів	1,5 (8%)*,**		0	1,8 (5,8%)
Клінічна вагітність	(5)34%*,**		(3)20%**	22,5 (75%)

Примітка. \* достовірність показників відносно 2.3.1 Б (p <0,05);



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

Основний показник результативності програми ЕКЗ – відсоток клінічних вагітностей, наглядно демонструє ефективність застосування запропонованого алгоритму застосування методів ДРТ, відповідно в основній підгрупі дослідження 2.3.1А, які пройшли лікування за запропонованим алгоритмом (табл. 6.9), був вищим ніж в підгрупі порівняння, без терапії – 2.3.1 Б, відповідно до підгруп – 5 (34%) і 3 (20%) , однак ці показники були однаково низькими, порівняно з відповідним показником підгрупі контролю – 22,5 (75%) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

**Ефективність ЕКЗ у безплідних пацієток з ЛМ активного (20-35 років)  
репродуктивного віку**

Показники	Групи			
	2.3.1 А, n=15		2.3.1 Б, n=15	4.1К, n=31
З терапією до ЕКЗ	До	Після	Без терапії	Контроль
ФСГ, МО/л	7,0±1,5	7,2±1,3	8,3±1,5**	7,3±1,5
Е2, пг/мл	44,4±3,3*,**	42,4±3,6**	40,4±3,3**	43,4±3,3
ТТГ, пг/мл	6,0 ±1,3*,**	2,5 ±1,3**	3,5 ±1,3**	2,3 ±1,2
Пролактин, нг/мл	46,4±5,4*,**	19,1±5,3**	44,5±5,4**	16,2±5,6

Показники	Групи		
	2.3.1 А, n=15	2.3.1 Б, n=15	4.1К, n=31
ДЕГА-С, мкг/мл	216,3±18,3*	181,3±18,3*	327,5 16,3*,**
Кортизол в добовій сечі, нмоль/л	152,3±34,9	202,3±34,9 *	138,2±52,1*,**
Т віл., пг/мл	2,5±0,04*,**	0,8±0,04**	1,9±0,04**
АМГ, нг/мл	1,5±0,5*,**	1,2±0,5**	2,9±0,5
Відмінені ЦС абс., %	0	1	0
Загальна кількість фолікулів, що ростуть	11,7	5,5**	16,6
Число фолікулів придатних для аспірації	10,5 (100%)	8,5**	15,7
Число отриманих ооцитів при ТВП	8,7 (92%)	6,5 (100%)**	14,5 (100%)
К-сть ооцитів М <sup>2</sup>	7,8 (72%)*,**	5,9 (60%)**	12,5 (86,3%)
К-сть бластоцист класу А	5,0 (40%)*,**	4,5 (34%)**	9 (62,3%)
Патологічне запліднення	0	0	0
ЧМВ/ЕТ, %	48,5%*,**	42,0%**	76,0%
Кріоконсервовано ембріонів	0	0	1,8 (33%)
Клінічна вагітність	8 (54%)*,**	5 (34%)*,**	25 (81%)

Примітки:

1. \* вірогідність показників відносно 2.3.1 Г; (p < 0,05);
2. \*\* вірогідність показників відносно 4.2К (вікова когорта 20-35 р.) (p < 0,05).

З результатів самих програм ДТР серед безплідних пацієнок з ЛМ активного репродуктивного віку очевидно, що найвищі показники серед осіб які пройшли курс підготовчої терапії перед ЕКЗ (підгрупа 2.3.1В) та застосовували удосконалений алгоритм підготовки до ЕТ, що вірогідно демонструють показники ЧМВ/ЕТ (%) і клінічних вагітностей. Також ми вивчили показники стану гемостазу у безплідних пацієнок з ЛМ до та після коригуючої терапії перед ЕКЗ (табл. 6.10).

**Порівняння показників гемостазу до/після курсу удосконаленої терапії  
( $M \pm m$ ) у жінок 20-35 років**

Показники	Групи			
	2.3.1 В, n=15		2.3.1 Г, n=15	4.1К, n=31
З терапією до ЕКЗ та ЕТ	До	Після	Без терапії	Контроль
Гематокрит (с)	34,4±1,4 *	42,4±1,7**	36,6±1,3***	44,4±1,7
АЧТЧ (с)	48,7±1,3*	40,8±1,4**	45,1±1,3***	36,8±1,4
Протромбінний індекс (%)	90,8±1,6*	92,7±1,3	90,7±1,3	92,7±1,3
Тромбінний час (%)	17,2±1,3	17,8±1,5	17,6±1,3	17,8±1,5
Антитромбін III (г/л)	1,8±0,2*	3,6±0,4	2,3±0,2***	3,6±0,4
Фібриноген (г/л)	3,7±0,6*	3,5±0,2	3,6±0,4	3,9±0,2
Тромбоцити (10 <sup>9</sup> /л)	256,3±5,3	269,3±5,8	268,9±3,8	270,3±5,8
Швидкість агрегації тромбоцитів (%)	21,9±1,7	21,6±1,4	22,8±1,3	21,6±1,4

Примітка. Статистично значима різниця ( $p \leq 0,05$ ) між показниками: \* – підгрупи 2.3.1В (до терапії) та і підгрупою контролю (4.2К); \*\* – підгрупи 2.3.1В (після терапії) і підгрупою контролю (4.2К); \*\*\* – підгрупи 2.3.1Г (без терапії) і групою контролю (4.2К).

При вивченні показників системи гемостазу отриманих від досліджуваних пацієнток підгруп до початку ЕКЗ показав про мінімальну виразність системних змін в системі гемостазу, а після призначення коригуючої терапії на протязі 2-3 місяців, визначив повну нормалізацію показників до значень підгрупи здорових пацієнток репродуктивного віку. Позитивний вплив коригуючої терапії на гемодинамічні показники перфузії (VFI)/васкуляризації (VI) та інтенсивності кровопливу (FI) ( $p < 0,05$ ) ЛМ на межі міометрій/ ендометрій у пацієнток тих підгруп, які їх отримували протягом 2-3МЦ до ЕТ міс, що і продемонстрували результати дослідження викладені в таблиці 6.11.

**Динаміка змін показників індексу васкуляризації, інтенсивності  
кровоплину та перфузії (M±m)**

Показники	Підгрупи											
	А			Б		4.1К	В		Г	4.2К		Р
	36-45 років					20-35 років						
	Курс терапії до ЕКЗ та ЕТ				Курс терапії до ЕКЗ та ЕТ						p≤0,05	
	до	після		без	до	після		Без				
VI	3,6±0,9	8,5±0,1		3,4±0,9	9,1±0,1	6,1±0,4	9,1±0,2	5,4±0,3	9,2±0,1	p≤0,05		
FI	4,73±0,19	20,4±0,6	4,73±0,19	26,4±0,6	19,1±1,2	28,4±0,8	18,3±1,1	27,4±0,6	p≤0,05			
VFI	0,9±0,2	2,3±0,2	0,93±0,2	5,32±0,16	3,2±0,3	5,3±0,2	2,6±0,4	5,32±0,1	p≤0,05			

Примітка. Статистично значима різниця (p≤0,05) між показниками підгруп.

Про поліпшення кровопостачання у безплідних пацієнток з ЛМ різного віку, за рахунок запропонованої коригуючої терапії і застосованого удосконаленого алгоритму підготовки до ЕТ, свідчили також вірогідно вищі показники ЧМВ та ЧМВ/ЕТ (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

**Оцінка ефективності ЕТ**

Підгрупи		Клінічна вагітність, абс. (%)	ЧМВ/ЕТ, %	р
А	З терапією, 36-45 років	5 (34%)	44,5%*,**	p ≤0,05
Б	Без терапії, 36-45 років	3 (20%)	34%*,**	p ≤0,05
В	З терапією, 20-35 років	8 (54%)	48,5%*,**	p ≤0,05
Г	Без терапії 20-35 років	5 (34%)	42,0%*,**	p ≤0,05
4.1К	36-45 років	22,5 (75%)	54,0%	p ≤0,05
4.2К	20-35 років	25 (81%)	76,0%	p ≤0,05

Примітка. Статистично значима різниця (p≤0,05) між показниками підгруп.

**6.3.2 ЕКЗ у пацієнок після оперативного лікування міоми матки.** Всіх інфертильних пацієнок з ЛМ після оперативного лікування було направлено на програму ЕКЗ (підгрупа 2.3.2 n=80).

На початку оцінки ефективності програм ЕКЗ у безплідних жінок з ЛМ, ми проаналізували анамнез цих пацієнок відносно наступних даних: період і частоти рецидивування вузлів ЛМ після міомектомії, їх клінічна характеристика і кількість тих, що виникли заново після операції у однієї особи. Всі данні ми співвіднесли з результатами оперативного втручання при міомектомії (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

**Анліз рецидивування ЛМ серед досліджуваних пацієнок, що звернулися до клініки ЕКЗ після міомектомії**

Шлях оперативного втручання та тип/розмір вузлів .			Термін виникнення рецидиву			
Лапаро- + гістероскопія + безперервний інтракорпоральний шов n=43 (54,0%)			ЧХ, n=43 (100%)	1 рік	2 рік	3 рік
Тип О 3-4/≤ 20мм	n=5 (42,0%)	1,5±0,5	5	-	2	2
Тип О 5-6/≤20мм/	n=4 (34,0%)	1,5±0,5	4	-	1	3
Тип О 5-6/ 20-30 мм	n=3 (24,0%)	0,5±0,5	3	-	-	3
Кількість вузлів, що рецидивували, n=12 (34,0%)	n=12 (100%)	В середньому у однієї пацієнтки 1,5±0,5*	Число хворих з рецидивом, n=8 (18,7%) *			
Лапароскопія +вузловий екстракорпоральний шов n=37 (46,0%)			ЧХ, n=37 (100%)	1 рік	2 рік	3 рік
Тип О 3-4/≤ 20мм	n=13 (50,0%)	2,5±0,5	5	-	2	3
Тип О 5-6/≤20мм/	n=8, (30,8%)	1,5±0,5	5	-	2	3
Тип О 5-6 / 20-30 мм	n=5, (19,2%)	1,5±0,5	3	-	1	2
Кількість вузлів, що рецидивували, n=26 (70,3%)	n=26, (100%)	В середньому у однієї пацієнтки 2,0±0,5	Число хворих з рецидивом, n=13 (35,2%)			
Загальне ЧХ, n=80 (100%)			Загальне число хворих з рецидивом, n=21 (26,3%)			

Примітка. \* вірогідно значима різниця ( $p \leq 0,05$ ) поміж показниками когорти пацієнок, які прооперовані шляхом- лапароскопія + вузловий екстракорпоральний шов та лапаро+ гістероскопія +безперервний інтракорпоральний шов.

Узагальнюючи представлені результати дослідження в таблиці 6.13, було визначено, що субмукозне розташування вузлів ЛМ не відмічалось в епізодах рецидивування захворювання, як і солітарно розташованих типу О, різних класів та розміром  $\geq 35$  мм, не залежно від застосованого методу оперативного втручання. Що стосується шляху оперативного втручання, можна зробити висновок, що рецидивують вузли багатовузлової ЛМ типу О 3-4, розміром  $\leq 20$  мм, типу О 5-6, розміром  $\leq 20$  мм і розміром 20-30 мм, і пояснюється це тим, що під час оперативного втручання при багатовузловій ЛМ, видаляються перш за все клінічно значущі вузли, які викликають симптоматику та впливають на імовірність настання, та виношування вагітності. Однак, як ми бачимо з результатів, викладених в таблиці 6.13, відсоток хворих з рецидивуванням вузлів ЛМ вірогідно вищий в когорті пацієток, які застосовували метод стандартної лапароскопічної міомектомії, відповідно 35,2% та 18,7% ( $p < 0,05$ ). Це також пояснюється більшою можливістю візуалізації вузлів ЛМ при застосуванні комбінації лапаро+гістероскопії під час міомектомії, і це вірогідно демонструє менший відсоток вузлів ЛМ, які рецидували, у даній когорті хворих, тобто були не вилучені під час операції, відповідно – в середньому у пацієток після класичної лапароскопічної міомектомії –  $2,0 \pm 0,5^*$  (70,3%), порівняно з  $1,5 \pm 0,5$  (34,0%) у прооперованих комбінованим методом ( $p < 0,05$ ). При цьому аналіз даних по терміну виникнення рецидиву, визначив, що найбільша кількість хворих відмічали рецидив ЛМ на третьому році в післяопераційного періоду.

Таким чином до клініки ЕКЗ, після оперативного лікування, звернулися 80 хворих, які не відновили свою природню фертильність і були направлені на програму ЕКЗ. Вони склали підгрупу 2.3.2, яка, в свою чергу розподілилася на наступні підгрупи:

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

2.3.2 В підгрупа – 27 інфертильних жінок, після міомектомії без вузлів ЛМ, які не пройшли курс запропованої терапії перед програмою ЕКЗ;

2.3.2 С підгрупа – 26 хворих, після міомектомії з рецидивом вузлів ЛМ, без курсу терапії перед ЕКЗ.

Для порівняння результатів використовували наступні підгрупи:

- підгрупа 4.1К – зведені дані медичних карт 72 здорових пацієток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя;
- 2.3.1 П (підгрупа порівняння) – 23 безплідних хворих з ЛМ (вузли субсерозні або інтрамуральні із середнім діаметром  $20 \pm 2,3$  мм), з одно-/двохсторонньою тубектомією в анамнезі, з нормальними показниками АМГ і яким не проводили ні оперативне втручання (міомектомії), ні передопераційну терапію за удосконаленням алгоритмом проведення ДРТ в програмі ЕКЗ.

Середній вік хворих в підгрупі 2.3.1 П в склав  $37,5 \pm 1,4$  року, в підгрупі 4К –  $38,2 \pm 1,5$  року.

Середня тривалість безпліддя у жінок підгрупи 2.3.1 П становила  $3,5 \pm 1,5$  року, у пацієток підгрупи 4К –  $4,2 \pm 1,4$  року. З усіх хворих підгрупа 2.3.1 П вузли ЛМ були  $\leq 2$  см і не деформували порожнину матки.

Аналіз ефективності ЕКЗ у оперованих з приводу міоми пацієток (підгрупа 2.3) викладений в таблиці 6.14. Результати цього дослідження демонструють, що використання ЕКЗ серед пацієток, які перенесли міомектомію з урахуванням кількості використаних стимульованих циклів (ЦС) і переносів ембріонів (ПЕ) підгрупі ефективність ЕКЗ за показником ЧМБ/ЦС склала 24,6%, і ЧМБПе – 25,8%.

Незважаючи на меншу ефективність ЕКЗ за показниками ЧМБ на ПЕ і СЦ в групі 2.3.2 В в порівнянні з підгрупою 2.3.2А, проте, частота пологів на ПЕ в цих групах виявлялася високою (86% та 73%) в порівнянні з групою контролю (88%). Це цілком очевидно пояснюється тим, що частота репродуктивних втрат в групі 2.3.2А (22,2%), була меншою, ніж у підгрупі 2.3.2В (29,4%). Частота пологів (ЧР) живими дітьми на ПЕ зареєстрована на більш низькому рівні (ЧРЕТ 18,2%), що було пов'язано з репродуктивними втратами в I і II триместрах гестаційного періоду, що становили 29,4% від усієї кількості маткових вагітностей. Ектопічна вагітність (ЕВ) виникла у 3,1% хворих. Частота цього ускладнення від числа всіх виконаних ЕТ склала 3,0%, і від числа всіх (маткових + ектопічних) вагітностей – 10,5%.

Таблиця 6.14

**Аналіз ефективності ЕКЗ у пацієток після оперативного лікування  
міоми матки**

Підгрупа	ЧЕТ	ЧВ	ЕКВ	ЕКВ/ ЕТ, %	МВ	МВ/ ЕТ, %	ПВ	ПМВ/ МВ, %	ПОЛ	ПОЛ/ МВ, %
Без рецидиву ЛМ										
2.3.2 А	30	23	0	0	23	76,0	2	13,0	20	86,0
2.3.2 В	33*	18*	3*	9,0*	15*	54,0*	4*	23,0*	11*	73,0*
З рецидивом ЛМ ≤ 20-25мм										
2.3.2 С	27	10	5	18	1	3**	1	1	0	0
Без міомектомії вузли ЛМ≤20-25мм										
2.3.1.П без терапії	25	10	1	8,0	9	36,0	1	12,0	8	63,0
Контроль										
4К	72	70	2	2,7	68	91,0	8	12,0	60	88,0

Примітка. Статистично значима різниця ( $p \leq 0,05$ ) між показниками підгруп.

Аналіз результатів ЕКЗ ухворих підгрупи 2.3.2С показує, що виникнення рецидиву міоми в післяопераційному періоді вкрай негативно впливає на ефективність методу ЕКЗ. У цій підгрупі виникла лише 1 маткова вагітність. Таким чином, в підгрупі 2.3.2С показники ЧНВ на ЦС і ЕТ склали по 7,1%, що було достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж в підгрупах 2.3.2А та 2.3.2В. Слід зазначити, що ця єдина вагітність урвалася на 16 тижні. Серед пацієток підгрупи порівняння (2.3.1.П) маткова вагітність (МВ) при застосуванні ЕКЗ виникла у 9 (36%). У цій групі ефективність методу за показниками ЧМБСц (23,1%) і ЧМБПе (23,7%) хоча і була трохи нижче, ніж в підгрупах 2.3.2А та 2.3.2В, проте показник ПОЛ/МВ% склав 63%.

Підсумовуючи результати досліджень, представлених в розділі 6, можна визначити, що пацієткам вузли ЛМ менше 2 см, як що вони не відносяться до SM типу, не обов'язково видаляти перед початком використання ЕКЗ, тому що їх



наявність статистично значущі не впливає на результати ЕКЗ, що співпадає з думкою багатьох як вітчизняних та закордонних авторів [66, 104, 171]. Якщо хірургічне лікування використовується для відновлення природної фертильності, то тривалість періоду відстеження його результатів до моменту початку застосування ЕКЗ слід обмежувати 1,5 р. Це пояснюється як різким зменшенням частоти відновлення природної фертильності в більш віддаленому післяопераційному періоді, так і збільшенням імовірності рецидивування міоматозного процесу (див. табл. 6.13). Слід особливо відзначити, що рецидив міоми не тільки нівелює можливість спонтанного виникнення вагітності в післяопераційному періоді, а й створює вкрай несприятливий фон для подальшого успішного використання ЕКО і ПЕ (див. табл. 6.14). Також, результати проведених досліджень свідчать про ефективність удосконаленого нами алгоритму підготовки та проведення ДРТ у жінок із безпліддям на фоні ЛМ. Отримані дані надають нам право рекомендувати їх у практичну охорону здоров'я.

Результати даного розділу надруковані у наступних публікаціях:

1. Литвак ЕО. Диагностическое значение оценки рецепторного аппарата утеромиоцитов у больных с лейомиомой матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(кн. 5, ч. 2):243-55.
2. Литвак ОО, Курик ОГ, Хабрат БВ, Лисенко БМ. Морфологічна характеристика міоматозної тканини і ендометрія у пацієнток з лейомиомою матки після лікування уліпрістала ацетатом. Репродуктивна ендокринологія. 2015;6(26):36-40.)
3. Литвак ОО. Клінічні аспекти відновлення репродуктивної функції у жінок з міомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2015;24(кн. 6, ч. 3):193-9.
4. Литвак ОО. Особливості відновлення репродуктивної функції у жінок з субмукозною міомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2016;27(1):123-7.
5. Литвак ОО. Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейомиоми матки. Здоровье женщины. 2019;1:101-5.

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

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

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

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

На I етапі наших досліджень, проведено ретроспективний аналіз 378 медичних карт за період 2015-2019 рр. Усі жінки були розподілені у наступні групи: 1.1 група – 177 пацієнтки із ЛМ та безпліддям; 1.2 група – 121 жінка із ЛМ та реалізованою репродуктивною функцією; 1.К група – 80 здорових фертильних пацієнток репродуктивного віку.

Ураховуючи значимість віку, як одного з факторів, що впливають на функціональний стан репродуктивної системи жінки [18, 279] та вважаючи на отримані результати опитування жінок 1.1 групи, за якими було визначено, що більше третини з них (43%) усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік, ми дослідили віковий склад когорти безплідних пацієнток з ЛМ та порівняли з даними фертильних пацієнток контрольних груп. Так, серед контингенту груп дослідження 31,2% пацієнток були у віці до 30 років, вік від 31 до 35 років мали 29,0% жінок; у пізньому репродуктивному віці були 40,2% пацієнток. Середній вік усіх пацієнток склав  $34,7 \pm 2,6$  року. Переважання серед безплідних пацієнток з ЛМ жінок пізнього репродуктивного віку викликало інтерес щодо вивчення їх соматичного здоров'я у порівнянні з фертильними жінками з/без ЛМ [54, 288].

Аналіз даних соматичного анамнезу виявив, що екстрагенітальна патологія була виявлена у 270 (71,5%) з 378 хворих. Соматично здоровими себе вважали 28,5% жінок з усіх груп. Серед обстеженого контингенту пацієнток з ЛМ, у когорті пацієнток пізнього репродуктивного віку (36-45 років), супутня соматична патологія зустрічається на 10,8% частіше, ніж серед жінок активного відповідно репродуктивного віку (20-35 років). Так, серед 270 (100%) жінок із соматичною захворюваністю, у пацієнток з ЛМ (1.1 та 1.2) найбільший відсоток соматичної патології – 135 (50,0%); 90 (18,5%) та 45 (31,5%) відповідно по групам, а також серед них найбільше анамнез був обтяжений у пацієнток пізнього продуктивного віку (36-45 років) – 82 (30,3%); 44 (16,3%); 24 (8,8%)

відповідно по групах. Саме серед пацієнок даної вікової когорти спостерігалось декілька видів соматичних захворювань у однієї особи в анамнезі, порівняно з 1.К групою, у 17,2% та у 12,1%, відповідно по групах, що могло негативно впливати на стан їх репродуктивного здоров'я [57, 309]. При проведенні аналізу соматичного статусу жінок досліджуваних груп нами відмічено, що системні колагенози (6,0%) зустрічаються тільки серед хворих з ЛМ, можливо вони є фоном для розвитку ЛМ, так як з наукових літературних джерел відомо про патологічний вплив системних колагенозів на репродуктивну систему жінки [58, 314]. Найпоширенішими порушеннями соматичного здоров'я, серед пацієнок трьох груп дослідження виявилися ендокринні захворювання – 58 (21,4%), захворювання серцево-судинної системи – 49 (18,4%) та патологія нирок і сечового міхура – 41 (15,2%). Хвороби органів травлення та органів дихання в обстеженого контингенту зустрічалася з однаковою частотою – 30 (11,2%). Звертає на себе увагу, що найбільш високий відсоток ендокринної патології спостерігається саме в групі безплідних пацієнок з ЛМ – 28 (48,2%), в порівнянні з показниками групи фертильних жінок – 21 (36,1%) жінок з ЛМ та 1.К групи – 9 (15,6%). В нозології ендокринної патології саме у безплідних пацієнок з ЛМ найчастіше спостерігалися аутоімунний тиреоїдит (АІТ – 71,4%), синдром гіперпролактинемії – (21,4%), змішаного типу гіперандрогенії – (7,2%), в порівнянні з 1.2 та 1.К групами – АІТ-47,0% та 45,0%, синдром гіперпролактинемії – 29,0% та 32,0%, змішаного типу гіперандрогенії – 24,0% та 23,0%, відповідно до груп. Висока питома вага ендокринної патології відіграє суттєву роль в патогенезі розвитку безпліддя у пацієнок з ЛМ, так як є одним з предикторів зниження функції яєчників та розвитком у цих пацієнок резистентності прогестеронових та естрогенових рецепторів ендометрію [88, 314]. За даними різних дослідників [171, 314], аутоімунна патологія щитовидної залози (ЩЗ) призводить до безпліддя, шляхом зниження чутливості яєчників до гонадотропінів, знижується рівень тестостерон-естрадіолзв'язуючого глобуліну і відповідно, зростає чутливість рецепторів до естрогенів, виникає відносний дефіцит прогестерону, підвищенню рівня зв'язуючих статеві гормони глобулінів,

підвищенню вмісту естрогенів в плазмі в усіх фазах менструального циклу у 2-3 рази за норму, порушенню периферичного метаболізму естрогенів а саме, перехід естрадіолу в естрон. Цей процес призводить до зміни секреції гонадотропінів і виникнення ановуляції [185, 317]. У жінок з ЛМ, особливо при порушенні репродуктивної функції, часто важко визначити пріоритетну роль самої міоми або супутньої патології в патогенезі розвитку безпліддя [206, 342].

Аналізуючи отримані результати щодо структури гінекологічних захворювань з пацієнтів груп дослідження було виявлено, що найпоширенішою гінекологічною патологією у обстежених жінок трьох груп дослідження були: порушення менструальної функції – 130 (28,5%) та гіперпластичні процеси ендометрію – у 136 (29,9%), а кісти яєчників – у 56 (12,2%), і ендометріоз різної локалізації – у 53 (12,0%) осіб обстеженого контингент зустрічалася з однаковою частотою. При аналізі структури гінекологічних захворювань було виявлено, що ЛМ серед обстежених зустрічалася ізольовано лише у 54 (18,2%) клінічних випадків: 23 (12,0%) та 31 (25,6%), відповідно 1.1 та 1.2 груп. Порушення менструальної функції мали 130 (28,5%) (n=456) (100%) жінок, які мали гінекологічні захворювання. При цьому, гіперполіменорея, що супроводжувалася розвитком хронічної анемії, відмічена в 47,7% випадків та проявлялася тільки у жінок з ЛМ: в легкій формі у 53,0%, середнього ступеню тяжкості, відповідно у 47,0% осіб. За даними багатьох авторів [219, 344], до зниження функціонального стану як яєчників, так і ендометрію, призводить гіпоксія тканин, яка виникне внаслідок тромбозу мікроциркуляторного русла на тлі анемії у гінекологічних хворих з ЛМ. Інші порушення менструальної функції: альгоменорея спостерігались у 35,0% хворих усіх груп дослідження. Порушенням регулярності менструального циклу страждало 9,4% пацієток з ЛМ, а у 6,5% безплідних пацієток з ЛМ до моменту оперативного втручання відмічена аменорея протягом 9 міс. відповідно. Достовірних статистичних відмінностей по групах щодо поширеності запальних захворювань придатків матки не мала. Отже, результати проведеного клініко-статистичного аналізу, який представляє як подібності, так і відмінності обстежених категорій жінок показав, що значна частка сумарної кількості супутніх

гінекологічних захворювань у безплідних пацієнок 1.1 групи майже в 2 рази перевищує показники жінок 1.2 групи, і ми розцінюємо цей факт, як суттєвий (ЛМ і генітальний ендометріоз) для реалізації репродуктивної функції. Як відомо [20, 366], в патогенезі розвитку безпліддя на тлі ЛМ певна роль відводиться оперативним втручанням як на органах черевної порожнини, так і на внутрішніх жіночих статевих органах. На оперативні втручання в анамнезі вказували – 181 з 378 (48,0%) осіб дослідницького контингенту. Відповідно, у пацієнок з оперативними втручаннями в анамнезі було проведено детальний аналіз наступних клініко-анамнестичних факторів: хірургічний доступ; профіль оперативного лікування (гінекологічний, хірургічний); обсяг оперативних втручань; терміновість виконання оперативних втручань; кількість перенесених оперативних втручань; давність перенесеного оперативного втручання [24, 371]. Згідно отриманим результатам, з усіх прооперованих з 234 (100%), жінки пізнього репродуктивного віку (36-45 років) склали – 134 (57,3%). Необхідно визначити, що число прооперованих осіб менше за кількість оперативних втручань. Так, на 234 пацієнтки з обтяженим оперативним анамнезом 408 (100%) хірургічних втручань, з яких: лапаротомій – 110 (27,0%), лапароскопій – 140 (34,3%), гістероскопій – 87 (21,3%), вишкрібань стінок порожнини матки та цервікального каналу – 71 (17,3%). Невідповідність числа пацієнок загальній кількості операцій пояснюється наявністю поєднання декількох оперативних втручань у однієї пацієнтки. Середня кількість операцій на одну пацієнтку склала  $1,6 \pm 0,8$  при коливаннях від 1 до 3 оперативних втручань.

Аналіз отриманих даних дозволяє констатувати, що ендоскопічні операції превалюють в структурі як запланованих, так і ургентних оперативних втручань як з причин хірургічної, так і гінекологічної патології. Так, у плановому порядку оперативні втручання в черевну порожнину з причин хірургічної та гінекологічної патології виконані: 21 (8,6%) та 223 (91,4%); шляхом лапаротомії – 10 (4,0%) та 29 (11,8%), лапароскопічним доступом – 11 (4,5%) і 49 (20,0%), відповідно до загального числа запланованих черевну порожнину, в ургентному порядку з причин гінекологічної патології були: апоплексія яєчника і поза-

маткова вагітність (9,5% і 27,4%), кесарів розтин і перфорація матки (15,0% і 2,0%).

Відкрите оперативне втручання (лапаротомне) на органах малого тазу було виконано у 11,0% пацієнток. Показаннями були патологія яєчників, ектопічна вагітність, кесарів розтин і консервативна міомектомія. Дослідження обсягів оперативних втручань шляхом лапароскопій з причин гінекологічної патології показало, що найчастіше виконувалися реконструктивно-пластичні операції на яєчниках, частка яких склала 27,0%. Необхідно відзначити, що зазначені оперативні втручання в переважній більшості випадків включали поєднання з реконструктивно-пластичними операціями на маткових трубах (21,0%): сальпінгооваріолізис, роз'єднання спайок в передньо- і позадиматковому просторі, відновлення прохідності маткових труб з однієї або з обох сторін, причому в 25,7% випадків реконструктивно-пластичні операції були виконані паралельно з односторонньою тубектомією з приводу позаматкової вагітності. Ці дані співпадають з думкою ряду дослідників [81, 229] про збільшення частоти реконструктивно-пластичних операцій у жінок із ЛМ. Після втручань в порожнину матки можуть утворюватися синехії, які, залежно від ступеня зарощування порожнини матки, проявляються гіпоменструальним синдромом або аменореєю, безпліддям, невиношуванням вагітності [81, 288]. Згідно з представленими даними, в кожному другому випадку (50,0%) гістероскопія проводилася з приводу поліпів та гіперпластичних змін ендометрію. Дещо рідше (32,7%) – у зв'язку з хронічними і гіперпластичними процесами. Всі зазначені діагнози були верифіковані гістологічно. Кюретаж порожнини матки проводили у більшості пацієнток у зв'язку із завмерлою вагітністю чи абортom.

Таким чином, анамнестичні дані про частоту гінекологічних оперативних втручань у жінок з ЛМ та безпліддям свідчили про те, що обстежувані жінки представляли собою досить складний контингент для реалізації репродуктивної функції, так як 61,9% хворих, які лікувалися раніше, перенесли від 1 до 3 гінекологічних операцій, включаючи лапаротомії, лапароскопії, гістероскопії і діагностичні вишкрібання ендометрію. Також ретроспективний аналіз обсягів

хірургічних маніпуляцій показав, що незалежно від виду оперативного втручання (лапаротомія чи лапароскопія) і показань до нього (безпліддя або різні гінекологічні захворювання), у переважній більшості хворих в ході операції проводилися поєднані маніпуляції найчастіше на маткових трубах і яєчниках. При всіх оперативних ендоскопічних втручаннях найбільший відсоток спостерігався в групі безплідних пацієнток з ЛМ. Під час аналізу анамнестичних даних було виявлено, за даними УЗД, високу питому вагу розповсюдженого спайкового процесу (15 – 69% відповідно) у пацієнток з позаматковою вагітністю в анамнезі, що згоджується з думкою інших авторів [36, 383], оскільки під час цих операцій часто у черевній порожнині є значна кількість крові, яка сприяє у подальшому розвитку спайкової хвороби в малому тазу, які призводять до порушення функції маткової труби, яка залишилась.

Аналізуючи структуру попередніх оперативних втручань, можна припустити, що розповсюдження спайкового процесу, пов'язане з характером, обсягом і особливими обставинами операції.

Отже, провідними факторами ризику безпліддя у жінок із ЛМ були наступні:

- соматична захворюваність (71,5%), в тому числі ендокринна патологія (21,4%);
- пізній репродуктивний вік (40,2%);
- супутня гінекологічна захворюваність: хронічні запальні процеси (36,7%); гіперпластичні процеси ендометрія (29,9%); порушення менструальної функції (28,5%); кісти яєчників (12,2%); ендометріоз різної локалізації (12,0%); а також їх поєднання – 24,4% відповідно.
- високий рівень ( $1,6 \pm 0,8$  на одну пацієнтку) перенесених оперативних втручань, особливо на яєчниках (27,0%) і вишкрібав стінок порожнини матки і цервікального каналу (17,3%).

При дослідженні репродуктивного анамнезу було визначено, що серед безплідних пацієнток з ЛМ  $n=177$  (100%) – первинне безпліддя мали 71 (40,1%, тривалість коливалася від 2 до 5 років і, у середньому, склала  $3,6 \pm 0,9$  роки), вторинне – 106 (59,8%) жінок (тривалість, у середньому, склала  $5,6 \pm 0,7$  роки).



Згідно отриманих результатів дослідження репродуктивного анамнезу, за віковими категоріями, безплідних пацієнок з ЛМ ( $n=177$  (100%)), відсоток клінічних випадків вторинного безпліддя займав провідну позицію, як серед жінок пізнього репродуктивного віку (36-45 років) – 59 (55,0%), так і серед осіб активного репродуктивного віку (20-35 років) – 37 (52,0%), порівняно з відсотком первинного безпліддя, як у жінок активного репродуктивного віку (20-35 років) – 34 (48,0%), так і у осіб пізнього репродуктивного віку (36-45 років) – 47 (45,0%), відповідно. Таким чином, найбільший відсоток серед безплідних хворих ЛМ ( $n=177$ ) (100%) становило вторинне безпліддя – 106 (59,8%) осіб (тривалість його, у середньому, склала  $5,6 \pm 0,7$  року), порівняно з відсотком первинного – 71 (40,1%), тривалість його коливалася від 2 до 5 років і, у середньому, склала  $3,6 \pm 0,9$  року. Незважаючи на те, що виявлена велика питома вага вторинного безпліддя, проте пологи у жінок з вторинним безпліддям відмічено лише в половині випадків (в 7 з 14 – 50,0%). При аналізі часу виникнення патології було виявлено, що тривалість існування як безпліддя, так і ЛМ у цих пацієнок на момент операції коливалася від 1 року до 15 років. При цьому, у 18 з 26 (69,2%) пацієнок вагітність не наставала більше 3 років, тоді як тривалість ЛМ більше трьох років відзначали лише в 9 (34,6%) з цих жінок. При аналізі чинників ризику розвитку безпліддя лише один чинник – ЛМ – присутній у двох жінок. У обох випадках мало місце субмукозне розташування вузла. У всіх останніх випадках ЛМ поєднувалася мінімум ще з одним чинником ризику розвитку безпліддя, що також відмічають у сучасній літературі [18, 241]. Отже, ЛМ не була основною причиною безпліддя у більшості пацієнок, яка через різні причини розвинулася задовго до її появи. Аналізуючи отримані результати, що стосуються структури безпліддя у пацієнок з ЛМ групи 1.1, можна визначити, що провідне місце серед факторів розвитку безпліддя, займає зовнішній геніальний ендометріоз (ЗГЕ) (34,4%) та трубно-перитонеальний фактор (ТПФ) у – 29,8%. У структурі первинного безпліддя, також превалював ЗГЕ (38,0%), однак у пацієнок з вторинним безпліддям серед його розвитку частка ТПФ була достовірно вищою (35,0%). Як видно з отриманих результатів, фактори первинного безпліддя достовірно

різнилися по віковим категоріям розподілу хворих (активний, середній та пізній репродуктивний вік). З показників видно, що з віком ЗГЕ, як причина безпліддя втрачає свою частку, відповідно, в активному репродуктивному віці – 41,2%, а в пізньому – 35,1%, а ТПФ та ендокринні фактори набувають більшої питомої ваги, відповідно ТПФ – 26,4% та 27,0%, а ендокринний, відповідно 17,7% та 24,3,%  $p < 0,05$ ). У більшості пацієток з первинним безпліддя звернення було пізнім, через 5-7 років регулярного статевого життя, при цьому частина пацієток застосовувало контрацепцію, а частина не робила що-небудь, вважаючи, що все відбудеться самостійно. Можливо це пов'язано з обтяжливим анамнезом по оперативним втручанням та віковим фактором впливу на ОР пацієток та високою питомою вагою розповсюдження доброякісної патології ЩЗ, що не суперечить отриманим результатам зарубіжних та вітчизняних дослідників [171, 257]. При вивченні структури вторинного безпліддя пацієток та відповідно до усього контингенту безплідних пацієток з ЛМ, була визначена така ж сама тенденція, відповідно: як причина безпліддя ЗГЕ, в активному репродуктивному віці – 41,0%, у пізньому – 25,3%, ТПФ – 33,7 та 31,0%, що майже відповідає відсотку оперативних ургентних втручання з причини позаматкових вагітностей (30,1%); а що стосується ендокринних факторів безпліддя, то вони набувають більшої питомої ваги з віком пацієток, відповідно 19,7 та 28,1%  $p < 0,05$ ). Ізольовано, матковий фактор, навпаки, мав тенденцію до зниження у віковому аспекті, так, відповідно, в активному репродуктивному віці, він склав – 25,0%, а в пізньому – 12,0%. Отже, найбільший відсоток серед хворих репродуктивного віку обох дослідницьких груп становило вторинне безпліддя. Так, вагітності в анамнезі були у 60,0% пацієток. Кількість абортів (40,0%) переважала число пологів (30,0%). На мимовільне переривання вагітності вказували 17,9% пацієток, причому у 19,0% викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів. Слід зазначити, що серед жінок з вторинним безпліддям штучні аборти зустрічалася з однаковою частотою в обох групах. Серед усіх жінок, які мали пологи, значна частина була із ускладненнями під час вагітності і пологів (загроза переривання вагітності з гормональною терапією до настання строкових пологів, передчасні пологи,

пreekлампсія, кровотечі тощо). Пацієнтки з вторинним безпліддя зазначали, що до них застосовували неефективну лікувальну тактику ведення, так 48,0% жінок були рекомендовані неодноразові вишкрібання стінок порожнини матки у зв'язку з рясними менструальними виділеннями, у 28,0% жінок були проведені реконструктивно-пластичні операції з приводу непрохідності маткових труб, спайкового процесу в малому тазі II-III ступеня, у 15,0% випадків проводились неодноразові гідротубації маткових труб. У переважної більшості етапи обстеження були вкрай тривалими: неодноразові дослідження гормонального статусу, інфекційного скринінгу. Проводили неодноразові курси терапії урогенітальних інфекцій, застосовували різні гормональні препарати при відсутності показань для їх застосування [24, 257]. Особливий інтерес, на нашу думку, становлять дані про кількість та результат попередніх вагітностей у обстежених жінок з ЛМ та вторинним безпліддя. Так, вагітностей в анамнезі, які закінчилися пологами було 31 (30,0%), однак відсоток передчасних пологів в їх структурі суттєво переважав  $n=21$  (19,8%), в порівнянні з відсотком термінових –  $n=10$  (9,4%). Загальне число абортів серед жінок групи 1.1 склало 42 (40,0%), з яких відсоток самовільного переривання вагітності склав – 17,9%, а у 9 (47,3%) з них, викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів. Слід зазначити, що серед жінок з вторинним безпліддя штучні аборти в пізньому репродуктивному віці (36-40 років) зустрічалися менше, відповідно – 15,2%, ніж в підгрупі активного репродуктивного віку (20-35 років) – 21,3%, що цілком відповідає нашим результатам дослідження, за якими було визначено, що більше третини з них (34%) усвідомлено відклали народження дитини на пізній репродуктивний вік. Отже, серед різних причин безпліддя у жінок із ЛМ провідне місце займають ендокринні порушення (44,5%); рідше зустрічаються ТПФ (21,7%); ЗГЕ (20,1%) і матковий фактор (13,7%). Частота первинного безпліддя складає 40,2%, а вторинного – 59,8% відповідно.

Серед наслідків перенесених вагітностей частіше були самовільні переривання у різні терміни гестації (36,9%); пологи (30,0%); штучні аборти (30,0%) та позаматкова вагітність (3,1%).

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

На II етапі було проведено проспективне клінічне дослідження 464 жінок із порушенням РФ внаслідок наявності ЛМ із використанням клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних та статистичних методів обстеження. Усіх жінок другого етапу дослідження було розподілено на наступні групи, так групу 2.1 склала 121 пацієнтка із різними варіантами ЛМ і реалізованою РФ; групу 2.2 група, відповідно 100 пацієнток із різними варіантами ЛМ і безпліддям, які проведені з використанням вдосконаленого алгоритму лікування без застосування методів ДРТ. 163 хворих із різними варіантами ЛМ і безпліддям, проведених з використанням вдосконаленого алгоритму та методів ДРТ, склали підгрупу 2.3. Контрольна група (2.К) сформувалася із 80 соматично і гінекологічно здорових жінок репродуктивного віку, які звернулися в клініку за для щорічного профогляду. Ми порівняли пацієнток досліджуваних груп за наступними параметрами: вік, тривалість захворювання, клінічні прояви ЛМ в передопераційному періоді, наявність супутньої екстрагенітальної і гінекологічної патології, кількість, локалізація, та розміри міоматозних вузлів. Середній вік пацієнток 2.1 групи склав  $34,7 \pm 2,6$  року та 2.2 –  $33,1 \pm 3,1$  року. Отримані нами дані свідчать, що в обох групах 11,3% пацієнток були у віці до 25 років, до активного репродуктивного віку увійшло 47,0% жінок, у пізньому репродуктивному віці були 41,7% пацієнток. Згідно з результатами проведеного дослідження, 51,3% безплідних пацієнток з ЛМ були у пізньому репродуктивному віці (36-45 років), порівняно з фертильними жінками з ЛМ, в групі яких переважали особи активного репродуктивного віку (від 20 до 35 років) – 79,3% пацієнток. При дослідженні репродуктивного анамнезу було визначено, що серед безплідних пацієнток з ЛМ  $n=263$  (100%) – первинне безпліддя мали 101 (38,4%) жінка, тривалість якого коливалася від 2 до 5 років (в середньому  $3,6 \pm 0,9$  року); вто-

ринне спостерігалось у 162 (61,6%); тривалість його склала –  $6,6 \pm 0,7$  року. За результатами дослідження рівень вторинного безпліддя був однаковим як у жінок активного репродуктивного – 61,7%, так і пізнього репродуктивного віку – 61,5%. Первинне безпліддя достовірно частіше зустрічалось у групі пацієнок з множинною ЛМ (65,0%), тоді як серед пацієнок з поодинокими вузлами частота первинного безпліддя склала (38,0%). Частота вторинного безпліддя достовірно не відрізнялася залежно від кількості міоматозних вузлів і склала 49,0% при одиночній і 51,0% – при множинних вузлах ЛМ. При УЗД сонографічна структура вузлів була досить різною: вузли до 25-35 мм в діаметрі характеризувалися високою ехогенною щільністю на відміну від вузлів діаметром від 40 до 95 мм, які ехогенно виглядали як гетерогенні утворення з нерівномірною акустичною структурою, однак всі вузли мали чітку ехопозитивну «капсулу». У хворих групи 2.2 діаметр виявлених вузлів, шляхом УЗД, коливався від 35 до 97 мм. Під час аналізу часу виникнення ЛМ, як патології, у цих пацієнок на момент звернення було виявлено, що тривалість існування, як ЛМ, так і безпліддя, коливалася від 2 року до 8 років. Тривалість безпліддя, і первинного, і вторинного, була найбільшою у групі жінок з множинною лейоміомою та прямо пропорційно зростала розмірам домінантного вузла матки, тобто залежала, більшою мірою, не від кількості, а від розміру вузлів ЛМ, що не суперечить даним сучасної літератури [36, 270]. Отже, в середньому тривалість безпліддя у обстежених жінок основної групи 2.2 склала –  $6,6 \pm 0,7$  року, а тривалість захворювання ЛМ –  $7,6 \pm 0,7$  року. За результатами проведених досліджень можна зробити висновок, що як в патогенезі ЛМ, так і в розвитку безпліддя, надзвичайно важливу роль відіграють запальні процеси репродуктивної системи за рахунок змін запальних та прозапальних цитокінів, які є одними з учасників патогенезу запалення, і які, за рахунок аутокринно-паракринного впливу змінюють проліферативну активність гладком'язевих клітин та впливають на міометрій та тканину міоматозних вузлів, що також відмічають сучасні дослідники [219, 279]. При подальшому ретельному вивченні репродуктивного анамнезу пацієнок групи 2.2 була визначена велика питома вага

перенесених абортів. Слід зазначити, що в пізньому репродуктивному віці (36-45 років) питома вага абортів була меншою, ніж серед осіб активного репродуктивного віку (20-35 років) відповідно – 58,0% та 42,0%. В анамнезі даного контингенту хворих спостерігалось від 1 до 4 абортів, відсоток штучних абортів був достовірно вище серед пацієнток активного репродуктивного віку – 58,0% в порівнянні з результатом отриманим серед жінок пізнього репродуктивного віку – 42,0%, що цілком відповідає нашим попереднім результатам ретроспективного етапу, за даними якого – 40% безплідних пацієнток з ЛМ усвідомлено відкладали народження дитини на пізній репродуктивний вік, а також даним сучасної літератури [88, 279]. Частка самовільного переривання вагітності складала 23,6%, а серед них викидні відбувалися в терміні до 18 тижнів у 46,0%. При цьому, мимовільні викидні в анамнезі дещо частіше зустрічались у пацієнток з поодиноким міоматозним вузлом (10,0%) в порівнянні з хворими, що мали множинні міоматозні вузли (4,0%). З огляду на те, що за нашими попередніми результатами ретроспективного етапу наукової роботи, відсоток ендокринопатій в соматичному анамнезі склав 21,4%, зокрема АІТ, який спричиняє ендокринно – метаболічний дисбаланс і суттєво негативно впливає на вірогідність настання та виношування бажаної вагітності, навіть при успішному хірургічному усуненні структурної гінекологічної патології, як одного з чинників безпліддя [171, 288]. Ми провели аналіз соматичного статусу жінок з ЛМ, враховуючи вищевказані фактори впливу на їх РЗ. Отримані результати свідчать про високу питому вагу ендокринної патології та дизметаболічних порушень – 53,8% серед пацієнток з ЛМ. Підтвердженням цього є той факт, що в структурі соматичної патології доброякісна патологія щитоподібної залози (ПЩЗ) зустрічалася у 28,0% осіб. При порівнянні поміж собою отриманих даних від пацієнток 2.1 та 2.2 груп було визначено, що у безплідних хворих на ЛМ, ПЩЗ зустрічалася на 3% частіше, ніж серед фертильних жінок з ЛМ. У структурі екстрагенітальної патології серед контингенту обох груп друге та третє місце займали захворювання серцево-судинної (ЗССС) – 17,0% та сечовивідної (ЗСВС) – 12,9%. Серед пацієнток обох груп анемія була в 15,3%, алергія спостерігалася у 7,0%, у тому числі полі-

валентна – у 3,0% осіб. Отже, при порівнянні отриманих даних по характеру та структурі соматичної патології відмічається достовірно більший відсоток хронічних захворювань у безплідних пацієнок з ЛМ, ніж у жінок 2.1 групи, які реалізували свою фертильну функцію. Тобто висока питома вага ендокринної патології (74,3%) відіграє суттєву роль у патогенезі розвитку безпліддя у пацієнок з ЛМ, що цілком співпадає з результатами ретроспективного етапу дослідження. Відповідно до поставлених завдань, усім жінкам другого етапу наукового дослідження, ми провели разом з ендокринологом комплексне обстеження ЩЗ. За результатами проведеного тиреоїдного скринінгу, ПЩЗ мали 218 (49,9%) жінок. За нашими результатами, серед пацієнок усього дослідницького контингенту, ПЩЗ найчастіше спостерігалась в групі безплідних пацієнок з ЛМ, відповідно по групам: 2.2 – у 63,2%, 2.1 – 38,0%, 2.К – у 23,7%, відповідно  $p < 0,05$ ). За результатами проведених досліджень гормонального балансу в обстежених жінок можна констатувати, що у 63,0% особи 2.2 та 2.1 груп мали місце дисгормональні порушення. При аналізі показників тиреоїдного гомеостазу встановлено, що ЛМ найчастіше розвивається у жінок з хронічним АГТ, здебільшого на тлі нормальної або зниженої функції ЩЗ. Оцінка сумарних даних у пацієнок з ЛМ показала, що ЛМ частіше супроводжувалася: гіперпролактинемією у фертильних з ЛМ у 31,0% та 47,7% у безплідних жінок з ЛМ ( $p < 0,05$ ) груп з найвищими середніми показниками концентрації даного гормону разі поєднання ЛМ і гіпотиреозу. Величина відношення ЛГ/ФСГ перевищувала в групі 2.2 показники в групі 2.1 та 2.К. Концентрація ЛГ у безплідних жінок з ЛМ вище майже в 2 рази від показників 2К та в 1,5 рази від результатів 2.1 груп, що пояснюється наявністю виразної гіпогестагенії серед жінок з ЛМ пізнього репродуктивного віку та поєднанням безпліддя з ПЩЗ. Так, концентрація прогестерону в крові в II фазу менструального циклу у жінок з ЛМ різнилася за віком: в активному репродуктивному та в пізньому репродуктивному віці (відповідно,  $18,5 \pm 1,5$  та  $13,2 \pm 1,2$  нмоль/л), була істотно нижчою, ніж у здорових жінок 2К групи, відповідно за тими ж віковими періодами ( $25,7 \pm 2,4$  і  $23,4 \pm 1,9$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Дослідження естрогенної насиченості показало, що у більшості жінок

з ЛМ вміст естрогенів був у межах норми, однак у пацієнок пізнього репродуктивного віку з ЛМ та безпліддя на тлі ПЩЗ вміст естрадіолу був нижче ( $E_2 = 40,0 \pm 3,9$  пг/мл;  $p < 0,05$ ) і, відповідно рівень ФСГ

вище ніж у пацієнок 2.1 та 2.К груп. Що стосується індексу вільного тестостерону, то він був в майже в 1,5 рази більше у безплідних пацієнок з ЛМ, в порівнянні з результатами груп 2.1 та 2.К, незалежно від віку, що може вказувати на роль гіперандрогенії у розвитку синдрому полікістозних яєчників з хронічною ановуляцією, особливо на тлі захворювань ЩЗ [189, 314]. Концентрації ДГЕА-С та К вірогідно не відрізнялась в групах 2.2 та 2.1 від величини групи 2К.

Отже, частота дизгормональних порушень у жінок із ЛМ та безпліддям складає 63,0%, в першу чергу, за рахунок супутньої патології ЩЗ. Рівень гіперпролактинемії складає 39,4%; змін співвідношення ЛГ/ФСГ – 47,7%; гіпогестагенемії – 41,5%; гіпоестрогенії – 30,4% і гіперандрогенії – 39,4% відповідно. Виявлені зміни продукції гонадотропінів на тлі нормальних та підвищених концентрацій естрогенів свідчать про порушення центральних механізмів регуляції та зворотного зв'язку в гіпофізарно-тиреоїдно-яєчниковій системі у безплідних жінок з поєднаною патологією (ЛМ та ПЩЗ). Це свідчить про те, що ЛМ не є єдиним фактором розвитку безпліддя, а дизгормональні зміни на тлі ПЩЗ впливають як на патогенез безпліддя так і на перебіг ЛМ. Виявлені гормональні зміни, зокрема зниження стероїдних гормонів, високі концентрації показників гонадотропних гормонів (Прл, ЛГ і ФСГ), поряд із гіперандрогенією на тлі гіпофункції ПЩЗ, у пацієнок з поєднаною патологією (ЛМ та ПЩЗ), вказують на ключову роль ЩЗ в порушеннях центральної регуляції оваріально-менструального циклу. Таким чином, дослідження менструальної функції у безплідних жінок з ЛМ показало, що розвиток безпліддя у них характеризується значними змінами гормонального гомеостазу, на відміну від фертильних пацієнок з ЛМ, тому ми проаналізували співвідношення ПМФ та показників гормонального скринінгу безплідних пацієнок з ЛМ. При порівнянні показників гормонального статусу зі структурою ПМФ були виявлені вірогідні зміни у пацієнок з ПМФ по типу опсоменореї, вторинної аменореї, в порівнянні з пацієнт-



ками у яких порушення менструальної функції пов'язані з обсягом менструальних виділень (гіперменорея, метроррагія, поліменорея). Отже, пацієнтки, що страждають на опсоменорею мають високий рівень Е2, який в 1,7 рази вище рівня Е2 у пацієнток з порушенням менструальної функції, які пов'язані з обсягом менструальних виділень; рівень ФСГ в 1,2 разу нижче рівня ФСГ і відповідно підвищується співвідношення ЛГ/ФСГ в 1,4 разу в порівнянні з показниками пацієнток з ЛМ та регулярним менструальним циклом, відповідно ( $p < 0,05$ ). Отже, при дослідженні гормонального статусу нами було виявлено наступне: базальний рівень Е2 у пацієнток з регулярним менструальним циклом і ТПФ безпліддям достовірно не відрізняється від рівня Е2 пацієнток репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю. Рівень ФСГ і ЛГ у пацієнток репродуктивного віку з гіпергонадотропною аменореєю достовірно перевищує показники ФСГ і ЛГ пацієнток з регулярним менструальним циклом і ТПФ безпліддя і пацієнток з ендокринною безплідністю та порушенням менструального циклу по типу опсоменореї, що співпадає з думкою ряду дослідників [2, 317]. Для оцінки стану ОР нами були досліджені рівні АМГ і ФСГ в плазмі крові на 3-4-й день менструального циклу у пацієнток відповідних груп. Так, у жінок із безпліддям та ЛМ молодого і середнього віку переважали низькі і середні рівні АМГ, тоді як високий рівень АМГ мав місце лише у кожній третій жінки у віці 20-27 років і у кожній шостій пацієнтки у віці 28-35 років. Сумарна частота зниження рівня АМГ складала 51,3%. Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про наявність порушень репродуктивної функції жінок із ЛМ, особливо при наявності супутньої патології ЩЗ. Отримані результати необхідно використовувати при розробці тактики проведення хірургічного лікування та реабілітаційних заходів. За підсумком передопераційного клініко-лабораторно-інструментального обстеження показанням до проведення міомектомії була наявність ЛМ, що порушує репродуктивну функцію і супроводжується симптомним перебігом: порушення менструальної функції (74,1%), анемія (16,0%) та больовий синдром (10,0%). При цьому, у більшості хворих (79,0%) було декілька показань для виконання операції. За нашими даними, больовий

симптом частіше спостерігався у пацієнок з поодиноким лейоміоматозним вузлом, а виразність дизуричних розладів безпосередньо залежала від розмірів та розташування вузла ЛМ. При аналізі скарг перше місце займало безпліддя 40,3%, на другому – звичайне невиношування – 23,6%, а потім – дисменореї – 16,5%, біль різної інтенсивності – 10,3%, міжменструальні кровотечі -13,6%, дизуричні порушення – 3%, швидкий ріст пухлини – 3%. Інтраопераційно перед лапароскопічною міомектомією ЛСМ здійснювали при необхідності симультантні втручання – адгезіолізис, сальпінгостомію, деструкцію ендометріюїдних гетеротопій на тазовій очеревині і яєчниках, електрокаутерізацію кори яєчників, перевірку прохідності маткових труб, мобілізацію і відновлення нормальної анатомії органів малого таза [81, 342].

Для визначення клінічної ефективності удосконаленої методики хірургічного лікування із застосуванням інтракорпорального безперервного шва на ложе вузла, що видалається, групу 2.2 підгрупа – 100 жінок із різними варіантами ЛМ і безпліддям було розділено на дві підгрупи: 2.2.1 підгрупа – 50 жінок, прооперованих із застосуванням комбінованого (гістеро- лапаро-) доступу та накладенням інтракорпорального безперервного шва монофіламентною адсорбуючою синтетичною ниткою з поліглекапрону (Вікріл № 0) на ложе вузла, що видалається; 2.2.2 підгрупа – 50 жінок, оперованих з використанням тільки лапароскопічного доступу та з методикою екстракорпорального накладення окремих вузлових швів монофіламентною адсорбуючою синтетичною ниткою з поліглекапрону (вікріл № 0) на ложе вузла, що видалається.

За результатами до/інтраопераційного обстеження лапароскопічна консервативна міомектомія була першим оперативним втручанням на органах черевної порожнини у 81,6% пацієнок 2.2.1 і у 66,5% 2.2.2 підгрупи. Хірургічне лікування виконувалось в плановому порядку в I фазу менструального циклу (5-10-й день). Первинне безпліддя достовірно частіше зустрічалось у підгрупі пацієнок з багатовузловою ЛМ (65,0%), тоді як серед пацієнок з поодинокими вузлами частота первинного безпліддя складала (38,0%). Частота вторинного безпліддя складала 49,0% при поодинокому і 51,0% – при множинних вузлах ЛМ. Трива-

лість безпліддя (як первинного, так і вторинного) у підгрупі з багатовузловою ЛМ прямо пропорційно зростала розмірам доміантного вузла матки, тобто залежала більшою мірою не від кількості, а від розміру вузлів ЛМ [47, 344]. На хірургічному етапі у пацієток обох підгруп діагностовані наступні особливості: у пацієток обох підгруп міоматозні вузли як при багатовузловій, так і при солітарній ЛМ, найбільш часто локалізувалися по задній – 37,0% і передній – 25,0% стінках матки. Найбільш великі вузли ( $50 \leq$  мм) частіше розташовувалися по задній стінці матки, що не сприяє фізіологічній імплантації [54, 342]. Тривалість міомектомії при солітарній ЛМ значною мірою залежала від діаметра міоматозного вузла і глибини його занурення в міометрій тіла матки, а при багатовузловій ЛМ – діаметра і локалізації доміантного вузла. Тривалість втручання зростала поступово в обох групах зі збільшенням діаметра солітарного чи доміантного міоматозного вузла (трансмуральні вузли, контактуючі з ендометрієм та деформуючі порожнину матки), так як накладання інтракорпорально ендоскопічного шва на ложе видаленого вузла контролювалась гістероскопічним доступом з метою контролю його герметичності, особливо при проникненні в порожнину матки при енуклеації вузла. Так, у 2.2.1 підгрупі, лапароскопічна міомектомія при вузлах діаметром 35-40 мм вимагала, в середньому,  $52,1 \pm 2,2$  хв, а при вузлах діаметром 45–50 мм, в середньому,  $78,7 \pm 2,3$  хв, що вірогідно менше ніж в підгрупі 2.2.2, відповідно – до досліджуваних показників  $63,2 \pm 2,8$  хв та  $105,4 \pm 15,6$  хв, ( $p < 0,05$ ). Отже, інтервал часу, необхідний для накладення інтракорпорального безперервного шва на дефект стінки матки, виявився вірогідно меншим та склав в середньому  $40,8 \pm 2,2$  хв при енуклеації міоматозного вузла з середнім діаметром  $35 \pm 5,2$  мм, ніж при використанні методики екстракорпорального накладення окремих вузлових швів. Таким чином, загальна крововтрата під час оперативного втручання в підгрупі 2.2.1 склала в середньому,  $350,2 \pm 50,3$  мл, що також вірогідно менше ніж в підгрупі 2.2.2, відповідно,  $670,2 \pm 50,3$  мл ( $p < 0,05$ ). Показники по середнім рівням гемоглобіну та тривалості госпіталізації в різних підгрупах вірогідно не відрізнялися. У 2.2.1 підгрупі показники кровотоку в правій і лівій матковій артерії (МА) були практично однакові і вірогідно не

відрізнялися від показників групи контролю вже через місяць після операції, тоді як у 2.2.2 підгрупі показники кровотоку в МА нормалізувалися тільки на третьому післяопераційному місяці. Через 6 місяців (в середньому –  $4,5 \pm 0,5$  міс.) після лапароскопічної міомектомії показники кровотоку в МА в обох підгруп не відрізнялися від відповідних показників групи контролю. Це свідчить про структурно-морфологічну єдність макроциркуляторного русла в судинному басейні матки у пацієток, у яких застосовували запропонований безперервний інтракорпоральний шов. Аналіз даних динамічного спостереження за характером реперфузії міометрію з використанням програми Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL) у пацієток обох дослідницьких підгруп виявив, що показники індексу васкуляризації (VI), інтенсивності кровотоку (FI), а також перфузії (VFI) у пацієток 2.2.1 підгрупи були достовірно вище ( $p < 0,05$ ), ніж у підгрупі пацієток, де застосовувався метод вузлового екстракорпорального шва в зоні ложа вилученого вузла, де феномену реперфузії матки в аналогічні терміни післяопераційного спостереження не відбувалося. За отриманими результатами, була виявлена значно більша кількість функціонуючих судин в міометрії (в зоні хірургічної альтерації) у жінок-пацієнтів 2.2.1 підгрупи. Отже, на нашу думку, безперервність інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, призводить до збереження мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин в міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірному розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу в зоні альтерації, а також сприяє фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу [81, 344]. Позитивна динаміка зникнення ультразвукових ознак шва на матці у вигляді гіперехогенних ділянок, точкових, лінійних форм або УЗ – артефактів в зоні вилученого вузла, регресувало майже однаково в обох підгрупах: через 1 міс. – 6%; через 3 – 21% і через 6 міс. – 72% відповідно. Для оцінки віддалених наслідків лапароскопічної міомектомії з накладанням інтра-

корпорального безперервного шва на дефект стінки матки та при використанні методики екстракорпорального накладання окремих вузлових швів у пацієнок дослідницьких підгруп була вивчена наявність наступних клінічних симптомів обох підгруп: гіперменорея, синдром хронічного тазового болю, альгодисменорея і диспареунія. Аналіз динамічної зміни клінічної симптоматики протягом року після міомектомії у пацієнок обох дослідницьких підгрупах визначив, що через 1 міс. та 6 міс. після операції у жінок 2.2.2 підгрупи дослідження больовий синдром, альгодисменорея, диспанурія та гіперменорея зустрічалися в середньому в  $2,5 \pm 0,5$  рази частіше ніж в 2.2.1 підгрупі. Однак, в післяопераційному періоді виявлялася позитивна динаміка по зникненню симптомів в обох підгрупах та через рік в групі 2.2.1 симптоми залишилися тільки у 20,0%, а в групі 2.2.1 – у 34,0%, що, вірогідно, демонструє кращий клінічний ефект від застосування при лапароскопічній міомектомії інтракорпорального без вузлового безперервного шва на ложе видаленого вузла. При вивченні репродуктивного катамнезу через 1 рік після міомектомії встановлено, що самотійно вагітність настала у 21 (42,0%,  $p < 0,01$ ) пацієнтки 2.2.2 підгрупи, у порівнянні з 12 (24,0%) жінками підгрупи 2.2.1. Вочевидь, що виявлені нами зміни при вивченні клінічних результатів порівняння методів екстракорпорального накладання вузлових та інтракорпорального безперервного швів на матку впродовж лапароскопічної міомектомії, не вступає в протиріччя науковим гіпотезам, висловленим у вітчизняних та зарубіжних публікаціях [57, 360]. Комбінований метод удосконаленого хірургічного лікування субмукозної міоми матки застосовувався при вузлах типу SM II, з середнім діаметром  $39,1 \pm 0,29$  мм. Комбінований метод, гістероскопія з лапароскопічною асистенцією, виконується у випадках, що супроводжується просвічуванням працюючої резектопетлі крізь стінку матки з боку черевної порожнини, тоді лапароскопічно, інтракорпорально ушивання стінок матки в ділянці дефекту. Лапароскопічно видалялись вузли діаметром в середньому  $45,3 \pm 0,7$  мм в поєднанні з аденоміозом на тлі поганого диференціювання псевдокапсули вузла та в тих випадках, коли неможливо було видалити субмукозний міоматозний вузол протягом більш ніж 30-40 хв. (настання біологіч-

ної недоцільності продовжувати гістероскопію). Хірургічне лікування виконувалось в плановому порядку в I фазу менструального циклу (5-10-й день) [189, 363].

На III етапі науко-дослідної роботи проводилась проспективна оцінка клінічної ефективності застосування запропонованої вдосконаленого алгоритму лікування із передопераційною терапією та вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування у 100 жінок із безпліддям, які також були розподілені на наступні групи: 3.1 група – 80 безплідних пацієток, які застосували запропоновану передопераційну терапію та були прооперовані вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування, яка розділялася на наступні підгрупи: підгрупа А – 16 пацієток, яким проводилось лікування із застосуванням передопераційної терапії уліпристал ацетатом (УА) в дозі 5 мг на добу, в безперервному режимі, протягом місяця та комбінованого способу гістероскопічної резекції SM вузла з лапароскопічною асистенцією; підгрупа Б – 16 осіб, яким лікування проводилося за схемою в два етапи хірургічного лікування – перший етап складався з гістероскопії з метою ішемізації вузла, другий етап включав передопераційну терапію аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (аГнРГ) – диферелін у дозі 3,75 мг перед другим етапом хірургічного лікування та стандартна гістероскопічна резекція вузла; підгрупа В – 16 хворих, де лікування проводилося за традиційною методикою: передопераційна гормональна підготовка аГнРГ та стандартна гістероскопічна резекція вузла; підгрупа Г – 17 хворих, яким проводилося тільки консервативне лікування УА 5 мг на добу в безперервному режимі протягом трьох місяців; підгрупа Д – 17 хворих, яким проводилося тільки консервативне лікування аГнРГ в дозі 3,75 мг протягом трьох місяців; 3.2 група порівняння склалася із 20 безплідних жінок, які не були прооперовані вдосконаленим методом комбінованого хірургічного лікування та застосовували тільки запропоновану консервативну терапію.

Ефективність консервативної терапії в середньому складала по підгрупам: А – 95,7%, Б – 84,3%, В – 65,6%, Г – 95,7%, Д – 73,3%. Як видно з результатів дослідження, найрезультативніша зміна типу (класу) вузла після першого етапу лікування спостерігалася у 56,7% жінок підгрупи Б, на тлі першого етапу підготовчої гістероскопії (середній розмір вузла в основній групі склав  $25,5 \pm 0,40$  мм, а середнє значення зменшення вузла ЛМ (% до початкового розміру) у підгрупі Б

склало 25,8%. У підгрупі А та Г, застосовувався УА, був вірогідно менший % зменшення вузла ЛМ від початкового розміру, в порівнянні з показником підгрупи Б, відповідно: 27,8 та 27,8%; та вірогідно більшим за результати підгруп В, Д. Активна зміна типу вузла в підгрупі Г була найбільш виразна після трьох місяців консервативної терапії в порівнянні з результатами підгрупи Д, де призначався аГрГ. Незважаючи на те, що за результатами нашого дослідження ефективність радикального видалення SM вузла типу II та типу I склало, відповідно по підгрупам А, Б, В: 96,7; 95,7 та 83,3%, що вірогідно демонструють високу ефективність як одноетапного комбінованого (гістеро- з лапароскопічним контролем), так і двохетапного (попередня гістероскопічна ішемізація капсули SM типу II) способу хірургічного лікування, ми отримали досить суперечливі результати при детальному дослідженні результатів пайпель-біопсії, взятої протягом місяця перед гістероскопічною міомектомією, за якими, патологія ендометрію (гістологічна картина хронічного ендометриту), зустрічалася у пацієнток підгрупи Б (n=16 (100%) у 63,0% осіб, порівняно з результатами отриманими у підгруп А та В (n=32 (100%), де нормальна картина ендометрію, що відповідає II фазі МЦ зустрічалася, в цілому, у 68,7% (n=32 (100%). Патологія ендометрію у вигляді простої залозистої та кістозно-залозистої гіперплазії зустрічалася у 31,3% жінок підгруп А та В. Вищевказаний факт підтверджується результатами бактеріальних посівів з порожнини матки у пацієнток підгрупи Б, у яких виявлено переважно полімікробні асоціації, в яких домінували умовно патогенні мікроорганізми (*Streptococcus*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* тощо) та анаероби бактероїди (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium* тощо). Серед усього контингенту підгрупи Б у 3 (18,8%) пацієнток за гістологічно підтвердженим хронічним ендометритом посіви виявилися стерильними, що свідчить про його можливий аутоімунний механізм розвитку та підтверджує дані сучасної літератури [36, 371]. При вивченні чинників запальної відповіді імунної системи організму через 1 міс після гістероскопії, з метою ішемізації капсули вузла у пацієнток підгрупи Б було виявлено, що середні показники вмісту ІЛ-10, що зменшує проінфламаторну активність цитокінового каскаду, також вміст

прозапальних цитокінів IL-6 та TNF $\alpha$ , у сироватці крові жінок підгруп А та В, не мали вірогідної різниці з показниками групи контролю на відміну від підгрупи Б, де реєструвалися вірогідно вищі показники вмісту IL-10, IL-6 та TNF $\alpha$ . Коефіцієнт співвідношення (прозапальний індекс) між TNF $\alpha$  /IL-10 також був вірогідно вищим у підгрупі Б, в порівнянні із підгрупами А,В та контролем, відповідно  $1,7\pm 0,3$ ;  $0,7\pm 0,2$ ;  $0,4\pm 0,05$ ;  $0,3\pm 0,05$  ( $p<0,05$ ). Рівень прозапальних цитокінів IL-6 та TNF $\alpha$ , через 1 міс. після гістероскопічної міомектомії став суттєво вищим у підгрупі Б, у порівнянні з показниками групи контролю та підгруп А та В. В підгрупі А вміст IL-10 та TNF $\alpha$  був незначно вищим ніж в підгрупі В та групі контролю але суттєво нижчим в порівнянні з підгрупою Б, відповідно: IL:  $8,7\pm 0,6$ ;  $5,0\pm 0,3$ ;  $4,1\pm 0,3$ ;  $4,5\pm 0,3$  ( $p<0,05$ ); TNF $\alpha$ -  $9,1\pm 0,9$ ;  $3,2\pm 0,1$ ;  $1,2\pm 0,1$ ;  $1,2\pm 0,1$  ( $p<0,05$ ). Показники прозапального індексу (TNF $\alpha$  /IL) – демонстрували розвиток хронізації запального процесу в ендометрії саме в підгрупі Б:  $1,0\pm 0,3$ ; в порівнянні з показниками підгруп А, В та контролю:  $0,9\pm 0,05$ ;  $0,2\pm 0,05$ ;  $0,2\pm 0,05$ , відповідно. ( $p<0,05$ ). Виявлена тенденція хронізації запалення в ендометрії у групи Б цілком відповідає попереднім нашим результатам гістологічних досліджень пайпель-біоптатів та результатами бактеріальних посівів з порожнини матки у досліджуваних пацієнток. Отже, використання у безплідних жінок із лейоміомою матки безперервного інтракорпорального лапароскопічного шва на матці під час міомектомії, на відміну від щільних та нерівномірно зав'язаних вузлів екстракорпорального шва, сприяє збереженню мікроциркуляторного русла з достатньою кількістю функціонуючих судин у міометрії, за рахунок рівномірного розподілу натягу шовного матеріалу в ділянці країв рани та рівномірного розподілу тиску шовного матеріалу на тканини, що суттєво знижує тканинну гіпоксію та ішемізацію міометрію, що в свою чергу сприяє зниженню ризику утворення зон некрозу у ділянці альтерації, а також фізіологічній запрограмованій резорбції шовного матеріалу. Також, застосування у безплідних пацієнток з лейоміомою матки удосконаленого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та з накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної



терапії, ранньому відновленню рухової активності (через 6 годин після операції), зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі (2,5 доби) після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови по відновлюванню репродуктивної функцію шляхом збереженням відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і запобігає успішній імплантації ембріонів [185]. Незважаючи на те, що за результати нашого дослідження у пацієток підгруп Г та Д консервативна терапія протягом трьох міс не призвела до вищевказаних негативних наслідків та до ефективної зміни типу II SM вузлів, ми отримали позитивний ефект в створенні сприятливі умови для наступного радикальне видалення SM вузла хірургічним шляхом.

Загалом ефективність консервативної терапії вірогідно демонструє перевагу переопераційної підготовки саме УА, відповідно по підгрупах А, Б, В, Г, Д як протягом одного міс, відповідно 95,7; 84,3; 65,6; 95,7 та 73,3%, так і протягом 3 міс., відповідно по підгрупах Г та Д: 94,5 та 83,2%.

Отже, переопераційна підготовки саме УА, як модулятора рецепторів прогестерону, на підставі наших досліджень, викликає наступні позитивні клінічні ефекти:

- ефективно контролює кровотечу при будь-яких вихідних розмірах міоми, незалежно від наявності деформації порожнини матки та зупиняє кровотечу протягом 7 днів прийому;
- надає пряму дію на міому – зменшує ріст міоматозних вузлів та зменшує біль, викликаний ЛМ до  $2,5 \pm 0,5$  балів;
- створює більш сприятливі умови для органозберігаючого оперативного лікування ЛМ, зокрема із застосуванням малоінвазійних технологій.

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

- передопераційна терапія УА – 1 міс. не провокує труднощів з виділенням міоматозних вузлів під час міомектомії;
- естроген-індуковані зміни ендометрію самостійно регресують протягом 3 тижнів після 1 міс курсу;
- передопераційна терапія УА – 1 міс. сприяє значному поліпшенню якості життя пацієнток та створює оптимальні умови для збереження їх репродуктивного потенціалу.

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

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

Усі жінки четвертого етапу наукового дослідження було розподілено на наступні групи та підгрупи: 4.1 група – 177 пацієнток із різними варіантами ЛМ і безпліддям, проведених з використанням вдосконаленого алгоритму лікування та методів ДРТ; Контрольну групу 4К сформували дані медичних карт 72 здорових пацієнток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя. Ми провели оцінку результативності ЕКЗ у пацієнток основної підгрупи дослідження (4.1) в залежності від віку, як одного з факторів впливу на репродуктивну систему жінки [54, 366]. Отримані нами результати відповідають даним вітчизняних та зарубіжних дослідників [189, 229], які стосуються саме пізнього репродуктивного періоду – 36-45 років. У цілому, фактор віку прогресивно знижує з роками репродуктивну здатність яєчників та характеризується збільшенням частоти ановуляторних циклів, зміною тривалості менструального циклу і зменшенням кількості крові, що втрачається під час МЦ, зниженням гормональної функції яєчників, ОР (зниження АМГ) якості яйцеклітин та ооцитів, а також знижує ефективність програм ДРТ. Таким, чином, основними

чинниками невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у безплідних пацієнток з лейоміомою матки можна вважати наступні:

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

Основними причинами формування чинників невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток з лейоміомою матки є аутоімунний конфлікт на тлі ендокринних порушень чи ендометріюїдного ураження матки та яєчників; інфекційні агенти, які впливають на ендометрій, що призводить до критичної втрати гемомікроциркуляторного русла, як яєчників та і ендометрію, тим самим підвищуючи резистентність гормонопродукуючих клітин, що безпосередньо знижує ефективність адекватного відгуку на медикаментозну стимуляцію в програмі допоміжних репродуктивних технологій [206].

На V проспективному етапі науково-дослідної роботи, проводилася оцінка ефективності відновлення фертильності у 163 х безплідних хворих із ЛМ (група 2.3), було запропоновано застосування ЕКЗ (підгрупа 2.3.1 з II етапу), в свою чергу, теж розподілялася на підгрупи : усі пацієнтки дослідження (група 2.3, n=163) були розподілені на наступні пігрупи: 2.3.1 підгрупа – 83 пацієнток із низьким АМГ, різного репродуктивного віку, які були направлені на невідкладне ЕКЗ; 2.3.2 підгрупа – 80 пацієнток, у яких, після оперативного лікування ЛМ, зберігалася інфертильність, і які були направлені для її лікування на ЕКЗ.

Для порівняння результатів дослідження було сформовано: 4К (контрольну групу) – дані медичних карт 72 здорових пацієнток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя, яка теж розділялася на: 4.1 К (n=36) пацієнтки пізнього репродуктивного віку (36-45р) та 4.2 К (n=36) особи

20-35 років; 2.3.1 П (підгрупа порівняння) – 20 безплідних хворих з 83-х з ЛМ та з нормальними показниками АМГ, яким не проводили оперативне втручання (міомектомії), та у яких в анамнезі 1- но/2-х стороння тубектомія.

Пацієток із низьким АМГ, різного репродуктивного віку, які направлялися на невідкладне ЕКЗ до оперативного втручання, діли наступним чином: 2.3.1 А підгрупа – 15 жінок пізнього репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ; 2.3.1 Б підгрупа – 15 жінок активного репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ; 2.3.1 В підгрупа – 15 жінок пізнього репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких не застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ; 2.3.1 Г підгрупа – 15 жінок, активного репродуктивного віку з низьким АМГ, до яких не застосовувався удосконалений алгоритм проведення ДРТ в програмі ЕКЗ.

Аналізуючи отримані результати можна заключити, що ефективність ЕКЗ у безплідних хворих ЛМ вікової когорти 36-45 років, які пройшли попередньо ЕКЗ курс коригуючої терапії та запропоноване нами ведення етапу підготовки до ЕТ, що отримані нами результати демонструють вірогідну нормалізацію гормонального стану пацієток підгрупи 2.3.1.А, а також вірогідне покращення і їх ембріологічних показників: у жінок підгрупи 2.3.1А – в середньому отримано 1,8 (72%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А – 1,0 (40%), що вірогідно вище ніж в підгрупі 2.3.1 Б, пацієтки якої не проходили запропонований курс терапії та удосконаленої процедури PRP перед ЕТ, відповідно – 0,9 (60%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А-0,5 (34%); однак показники обох підгруп (2.3.1 А та 2.3.1 Б) дослідження вірогідно нижче, ніж в підгрупі порівняння 4.1.К, відповідно -5,5 (85%) ооцитів стадії М2, бластоцист класу А – 4,0 (61%). З результатів самих програм ДТР очевидно, що найвищий показник патологічного запліднення ооцитів у підгрупі 2.3.1 Б – 0,3 (20%), порівняно з відповідним показника підгрупи 2.3.1 А – 0,2 (8%), а в підгрупі порівняння цей показник взагалі склав – 0%. Частка «відмінених циклів» також найвища у осіб підгрупи 2.3.1.Б групі і відсутня, як у пацієток підгрупи 2.3.1А та контролю; в програмі ДРТ кріоконсервовано,

в середньому, у пацієток підгрупи 2.3.1А – 0,2 (8%) ембріонів, на відміну від хворих підгрупи порівняння 2.3.1 Б, де не було матеріалу для кріоконсервації, однак це вірогідно нижче, ніж в підгрупі контролю 4.1 К – 1,8 (33%). Ефективність запропонованого алгоритму підготовки до ЕТ у безплідних жінок з ЛМ в програмі ДРТ, пізнього репродуктивного віку, можна визначити за показниками ЧМВ/ЕТ (%) і клінічних вагітностей. Показник ЧМВ/ЕТ отриманий в підгрупі 2.3.1А вірогідно вищий від підгрупи 2.3.1Б та нижче від підгрупи контролю 4.1К – відповідно 24,5% та 18,0%, і 41,0%, а в усіх випадках відбувся ЕТ. Основний показник результативності програми ЕКЗ – відсоток клінічних вагітностей [185, 371], наглядно демонструє ефективність застосування запропонованого алгоритму застосування методів ДРТ, відповідно в основній підгрупі дослідження 2.3.1А, які пройшли лікування за запропонованим алгоритмом, був вищим ніж в підгрупі порівняння, без терапії – 2.3.1 Б, відповідно до підгруп – 5 (34%) і 3 (20%) , однак ці показники були однаково низькими, порівняно з відповідним показником підгрупи контролю – 22 (76,7%). З результатів самих програм ДТР серед безплідних пацієток з ЛМ активного репродуктивного віку очевидно, що найвищі показники серед осіб які пройшли курс підготовчої терапії перед ЕКЗ (підгрупа 2.3.1В) та застосовували удосконалений алгоритм підготовки до ЕТ, що вірогідно демонструють показники ЧМВ/ЕТ (%) і клінічних вагітностей (46,7%) і у жінок пізнього репродуктивного віку – 33,3% відповідно. При вивченні показників системи гемостазу отриманих від досліджуваних пацієток підгруп до початку ЕКЗ показав про мінімальну виразність системних змін в системі гемостазу, а після призначення коригуючої терапії протягом двох-трьох місяців, визначив повну нормалізацію показників до значень підгрупи здорових пацієток репродуктивного віку. Позитивний вплив коригуючої терапії на гемодинамічні показники перфузії (VFI)/васкуляризації (VI) та інтенсивності кровотоку (FI) ( $p < 0,05$ ) ЛМ на межі міометрій/ендометрій у пацієток тих підгруп, які їх отримували протягом 2-3 МЦ до ЕТ міс, що і продемонстрували результати наших досліджень. Про поліпшення кровопостачання у безплідних пацієток з ЛМ різного віку, за рахунок запропонованої коригуючої терапії і застосованого

удосконаленого алгоритму підготовки до ЕТ, свідчили також вірогідно вищі показники ЧМВ та ЧМВ/ЕТ. Отже, результати проведених досліджень свідчать про ефективність удосконаленого нами алгоритму підготовки та проведення ДРТ у жінок із безпліддям на фоні ЛМ

Пацієнтки, які після оперативного лікування не відновили свою природню фертильність, були направлені на програму ЕКЗ, і склали підгрупу 2.3.2 (n=80), яка, в свою чергу розподілилася на наступні підгрупи: 2.3.2 А підгрупа – 27 інфертильних жінок, після міомектомії без вузлів ЛМ, які пройшли курс запропоованої терапії перед програмою ЕКЗ; 2.3.2 В підгрупа – 27 інфертильних жінок, після міомектомії без вузлів ЛМ, які не пройшли курс запропоованої терапії перед програмою ЕКЗ; 2.3.2 С підгрупа – 26 хворих, після міомектомії з рецидивом вузлів ЛМ, без курсу терапії перед ЕКЗ.

Для порівняння результатів використовували наступні підгрупи: підгрупа 4.1К – зведені дані медичних карт 72 здорових пацієток, яким застосовувалися програми ДРТ через чоловічий фактор безпліддя; 2.3.1 П (підгрупа порівняння) – 20 безплідних хворих з ЛМ (вузли субсерозні або інтрамуральні із середнім діаметром  $20 \pm 2,3$  мм), з одно-/двохсторонньою тубектомією в анамнезі, з нормальними показниками АМГ і яким не проводили ні оперативне втручання (міомектомії), ні передопераційну терапію за удосконаленим алгоритмом проведення ДРТ в програмі ЕКЗ. Середній вік хворих в підгрупі 2.3.1 П в склав  $37,5 \pm 1,4$  року, в підгрупі 4К –  $38,2 \pm 1,5$  року. Середня тривалість безпліддя у жінок підгрупи 2.3.1 П становила  $3,5 \pm 1,5$  року, у пацієток підгрупи 4К –  $4,2 \pm 1,4$  року. З усіх хворих підгрупа 2.3.1 П вузли ЛМ були  $\leq 2$  см і не деформували порожнину матки. Узагальнюючи представлені результати дослідження було визначено, що субмукозне розташування вузлів ЛМ не відмічалися в епізодах рецидивування захворювання, як і солітарно розташованих- типу О, різних класів та розміром  $\geq 35$  мм, не залежно від застосованого методу оперативного втручання. Що стосується шляху оперативного втручання, то можна зробити висновок, що рецидивують вузли багатовузлової ЛМ типу О 3-4, розміром  $\leq 20$  мм, типу О 5-6, розміром  $\leq 20$  мм і розміром 20-30 мм, пояснюється тим, що

під час оперативного втручання при багатовузловій ЛМ, видаляються перш за все клінічно значущі вузли, які викликають симптоматику та впливають на імовірність настання, та виношування вагітності. Однак, як ми бачимо з результатів, отриманих в дослідженні, відсоток хворих з рецидивуванням вузлів ЛМ вірогідно вищий в когорті пацієток, які застосовували метод стандартної лапароскопічної міомектомії, відповідно 35,2 та 18,7% ( $p < 0,05$ ). Це також пояснюється і більшою можливістю візуалізації вузлів ЛМ при застосуванні комбінації лапаро+гістероскопії під час міомектомії, що вірогідно демонструє менший відсоток вузлів ЛМ, які рецидували, у даної когорти хворих, тобто були не вилучені під час операції, відповідно – в середньому у пацієток після класичної лапароскопічної міомектомії –  $2,0 \pm 0,5$  (70,3%), порівняно з  $1,5 \pm 0,5$  (34,0%) у прооперованих комбінованим методом ( $p < 0,05$ ). При цьому, аналіз даних по терміну виникнення рецидиву, визначив, що найраніше відмічали рецидив ЛМ через 1,5 року після операції. Результати дослідження, також демонструють, що використання ЕКЗ серед пацієток, які перенесли міомектомію з урахуванням кількості використаних стимульованих циклів (ЦС) і переносів ембріонів (ПЕ) підгрупі ефективність ЕКЗ за показником ЧМБ/ЦС склала 24,6%, і ЧМБПе – 25,8%. Незважаючи на меншу ефективність ЕКЗ за показниками ЧМБ на ПЕ і СЦ в групі 2.3.2 В в порівнянні з підгрупою 2.3.2А, проте, частота пологів на ПЕ в цих групах виявлялася високою (86% та 73%) в порівнянні з групою контролю (88%). Це цілком очевидно пояснюється тим, що частота репродуктивних втрат в групі 2.3.2А (22,2%), була меншою, ніж у підгрупі 2.3.2В (29,4%). Частота пологів (ЧР) живими дітьми на ПЕ зареєстрована на більш низькому рівні (ЧРЕТ 18,2%), що було пов'язано з репродуктивними втратами в першому та другому триместрах гестаційного періоду, що становили 29,4% від усієї кількості маткових вагітностей. Ектопічна вагітність (ЕВ) виникла у 3,1% хворих. Частота цього ускладнення від числа всіх виконаних ЕТ склала 3,0%, і від числа всіх (маткових + ектопічних) вагітностей – 10,5%. Аналіз результатів ЕКЗ у хворих підгрупи 2.3.2С показує, що виникнення рецидиву міоми в післяопераційному періоді вкрай негативно впливає на ефективність методу ЕКЗ.

У цій підгрупі виникла лише 1 маткова вагітність. Таким чином, в підгрупі 2.3.2С показники ЧНВ на ЦС і ЕТ склали по 7,1%, що було достовірно ( $p < 0,05$ ) нижче, ніж в підгрупах 2.3.2А та 2.3.2В. Слід зазначити, що ця єдина вагітність урвалася на 16 тижні. Серед пацієток підгрупи порівняння (2.3.1.П) маткова вагітність (МВ) при застосуванні ЕКЗ виникла у 9 (36%). У цій групі ефективність методу за показниками ЧМБСц (23,1%) і ЧМБПе (23,7%) хоча і була трохи нижче, ніж в підгрупах 2.3.2А та 2.3.2В, проте показник ПОЛ/ МВ% склав 63%. Підсумовуючи результати досліджень, представлених в розділі 6, можна визначити, що пацієнткам вузли ЛМ менше 2 см, як що вони не відносяться до SM типу, не обов'язково видаляти перед початком використання ЕКЗ, тому що їх наявність статистично значущі не впливає на результати ЕКЗ, що співпадає з думкою багатьох як вітчизняних та закордонних авторів [66, 104, 171]. Якщо хірургічне лікування використовується для відновлення природної фертильності, то тривалість періоду відстеження його результатів до моменту початку застосування ЕКЗ слід обмежувати 1,5 роками. Це пояснюється як різким зменшенням частоти відновлення природної фертильності в більш віддаленому післяопераційному періоді, так і збільшенням імовірності рецидивування міоматозного процесу. Слід особливо відзначити, що рецидив міоми не тільки нівелює можливість спонтанного виникнення вагітності в післяопераційному періоді, а й створює вкрай несприятливий фон для подальшого успішного використання ЕКО і ПЕ. Також, результати проведених досліджень свідчать про ефективність удосконаленого нами алгоритму підготовки та проведення ДРТ у жінок із безпліддям на фоні ЛМ. Отримані дані надають нам право рекомендувати їх у практичну охорону здоров'я.



## ВИСНОВКИ

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

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

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

3. Частота дисгормональних порушень у жінок із лейоміомою матки та безпліддям склала 63,0%, в першу чергу, за рахунок супутньої патології щитоподібної залози (аутоімунний тиреоїдит). Рівень гіперпролактинемії склав

39,4%, змін співвідношення ЛГ/ФСГ – 47,7%, гіпогестагенемії – 41,5%, гіпоестрогенії та гіперандрогенії – 30,4 і 39,4% відповідно. Сумарно як в активному, так і в пізньому репродуктивному віці частота зниження рівня антимюллерового гормону складала 51,3%.

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

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

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

7. Застосування у безплідних пацієнток з лейоміомою матки удосконаленого комбінованого способу гістероскопії з лапароскопічною асистенцією та накладанням безперервного інтракорпорального ендоскопічного шва на стінку матки під лапароскопічним контролем сприяє зниженню інтраопераційної крововтрати, зменшенню об'єму інфузійної терапії, ранньому відновленню рухової

активності, зменшенню тривалості перебування хворих у стаціонарі після оперативного лікування, зберігає якість життя пацієнткам та дозволяє максимально створити сприятливі умови щодо відновлювання репродуктивної функцію шляхом збереженням відносної кількості функціонуючих судин в ендометрії, що прискорює елімінацію згустків крові з мікроциркуляторного русла в зоні альтерації та нівелює умови розвитку хронічного ендометриту, який змінює чутливість рецепторного апарату ендометрію і запобігає успішній імплантації ембріонів.

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

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

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

10. Основними причинами формування чинників невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій у пацієток з лейоміомою матки є аутоімунний конфлікт на тлі ендокринних порушень чи ендометріюїдного ураження матки та яєчників; інфекційні агенти, які впливають на ендометрій, що

призводить до критичної втрати гемомікроциркуляторного русла як яєчників, так і ендометрію, тим самим підвищуючи резистентність гормонопродукуючих клітин, що безпосередньо знижує ефективність адекватного відгуку на медикаментозну стимуляцію в програмі допоміжних репродуктивних технологій.

11. У пацієнок з безпліддям на тлі лейоміоми матки в 28,4% випадків спостерігалися запальні зміни ендометрія по типу хронічного ендометриту, що супроводжувалося зниженням експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів у фазі секреції; у 51,1% мало місце синхронне відставання розвитку ендометрія, в основному за рахунок десинхронізації експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в залозистому компоненті; у 48,9% – асинхронне відставання розвитку ендометрія в фазі секреції пов'язане зі зниженням експресії прогестеронових рецепторів як в стромальному, так і в залозистому компоненті. Для гіперпластичних процесів ендометрія з супутніми ознаками хронічного запалення також характерні знижені рівні експресії рецепторів стероїдних гормонів.

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

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. Передопераційна підготовка препаратом уліпристал ацетату в дозі 5 мг, перорально по одній таблетці на добу, у продовж одного-трьох місяців, дозволяє:

- а) досягти швидкого контролю за кровотечею у жінок з гіперменореєю, пов'язаною із ЛМ, що сприяє підвищенню рівня гемоглобіну;
- б) зменшити розміри лейоміоми матки перед проведенням оперативного втручання, що значно покращує умови для проведення органозберігаючого хірургічного лікування лейоміоми матки;
- в) швидше відновити репродуктивну функцію шляхом збереження відносної кількості функціонуючих судин мікроциркуляторного русла у ділянці альтерації міометрію, що створює сприятливі умови для імплантації та розвитку фетоплацентарного комплексу.

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

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

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

- б) проводити дирекцію вузлів шляхом розтину псевдокапсули;

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

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

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

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

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

а) зниженню інтраопераційної крововтрати;

б) зменшенню об'єму інфузійної терапії;

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

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

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

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

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулаєв РЯ, Грабарь ВВ, Лысенко ТП, Сафонова ИН. Допплерографія в гінекології. Харков: Нове слово; 2009. 104 с.
2. Авраменко НВ, Барковський ДС, Кабаченко ОВ, Лецин ДВ. Сучасні погляди репродуктолога на етіопатогенез і лікування лейоміоми матки. Запорозький медичинський журнал. 2017;19 (3):381–6.
3. Агеев МБ, Сидорова ИС. Возможности магнитно-резонансной томографии в 3. дифференциальной диагностике различных типов миомы матки. Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. 2016;3 (2):104–6.
4. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Артымук НВ, и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). Акушерство и гинекология. 2016;4:3–42.
5. Адамян ЛВ, Зайратьянц ОВ, Манухин ИБ, Тихомиров АЛ, Сонова ММ, Опаленов КВ, и др. Подавление ангиогенеза и продукции факторов роста в сочетании с индукцией активности металлопротеиназ в лейомиомах матки после курса терапии улипристалом. Проблемы репродукции. 2014;4:28–33.
6. Адамян ЛВ, Зайратьянц ОВ, Тихомиров АЛ, и др. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки *in vivo*. Проблемы репродукции. 2014;3:41–4.
7. Адамян ЛВ, Киселев СИ, Зурабиани ЗР. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. Акушерство и гинекология. 2012;3:40–4.
8. Адамян ЛВ, Сонова ММ, Шамугия НМ. Опыт применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении миомы матки (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2014;4:34–8.
9. Акуленко ЛВ, Манухин ИБ, Мачарашвили ТК, Ибрагимова ЭО. Перспективы использования комплексной оценки клинико-морфологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом. Лечащий врач. 2015;5:72–6.

10. Андреева ЕН, Рябинкина ТС, Рыжова ТЕ. Минздрав настоятельно рекомендует. Обзор нового клинического протокола диагностики и лечения миомы. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016;2:41–50.
11. Андрейчин СМ, Андрейчин СМ, Голомаша ТО. Сучасні уявлення про мета-болічну ендогенну інтоксикацію. Інфекційні хвороби. 2012;1:84–8.
12. Аношина МЮ, Горяінова НВ, Кубарова ВО, Басова ОВ. Показники молекул середньої маси як критерій об'єктивної оцінки якості життя хворих на гостру мієлоїдну лейкемію. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2018;4 (6):222–30.
13. Архипкина ТЛ. Роль пролактина в формировании нарушений углеводного обмена у больных с синдромом поликистозных яичников. Проблемы эндокринной патологии. 2010;1:38–44.
14. Ахундова НН. Сочетание эндоскопических методов в диагностике и лечении различных форм бесплодия у женщин. Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2017;7:44–8.
15. Бабаева НА, Ашрафян ЛА, Антонова ИБ, Алешикова ОИ, Ивашина СВ. Роль гормональных нарушений в канцерогенезе опухолей женской репродуктивной системы. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017;1:76–82.
16. Бабкина ТМ, Волік НК. Ехографічні методи дослідження в гінекології та репродуктології. Здоровье женщины. 2018;7 (1):17–23.
17. Беженарь ВФ, Комличенко ЭВ, Ярмолинская МИ, Дедуль АГ, Шевелева Т, и др. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки. Акушерство и гинекология. 2016;1:80–7.
18. Бенюк ВО, Гончаренко ВМ, Никонюк ТР. Сучасні детермінанти патогенезу гіперпластичних процесів ендометрія. Здоровье женщины. 2016;5:137–42.
19. Бенюк ВО, Курочка ВВ. Сучасні аспекти діагностики гіперпластичних процесів ендометрія у жінок репродуктивного віку. Таврический медикобиологический вестник. 2011;15 (2):20.



20. Бойчук АВ, Існюк НО. Деякі аспекти впливу дисфункції щитоподібної залози на виникнення лейоміоми матки. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;2:25–30.

21. Бойчук ОГ. Прогнозування неефективності допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безплідністю та патологією печінки. Здоров'є жінки. 2016;4:171–4.

22. Боярский КЮ, Гайдуков СН, Пальченко НА. Современный взгляд на проблему рецептивности тонкого эндометрия в программах ВРТ: обзор литературы. Проблемы репродукции. 2013;4:51–60.

23. Боярский КЮ, Гайдуков СН. Возможно ли использование методик, применяемых при диагностике и лечении привычного невынашивания беременности, к случаям повторных неудач ЭКО? В: Материалы 21 международной конференции Российской ассоциации репродукции человека Репродуктивные технологии сегодня и завтра; 8–10 сентября 2011; Санкт-Петербург, Россия. Москва; 2011. с. 137

24. Булаченко ОВ. Стрес-індукована гіперпролактинемія у жінок репродуктивного віку з недостатністю лютеїнової фази. З турботою про жінку. 2012;6 (36): 48–50.

25. Бурчаков ДИ. Мелатонин – адаптоген женской репродуктивной системы. Эффективная фармакотерапия. 2015;5:14–18

26. Бурчаков ДИ. Суточный ритм секреции и метаболические эффекты мелатонина. Ожирение и метаболизм. 2015.;12 (1):46–51.

27. Буянова СН, Щукина НА, Чечнева МА, Бабунашвили ЕЛ, Юдина НВ. Атипичная миома матки у молодых женщин: диагностика, лечение, реабилитация. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2019;19 (6):77-83.

28. Буянова СН, Юдина НВ, Гукасян СА, Мгелиашвили МВ. Современные аспекты роста миомы матки. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2012;12 (4):42–8.

29. Буянова СН, Юдина НВ, Гукасян СА. Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2016;16 (4):61–7.

30. Васильченко НП, Фириченко ВН. Лечение больных миомой матки и его эффективность. *Акушерство и гинекология*. 2013;2:7–10.
31. Вдовиченко ЮП, Голяновський ОВ, Лопушан ІВ. Лейоміома матки етіопатогенез, діагностика, профілактика, лікування. *Здоровье женщины*. 2012;3(69):52–61.
32. Вдовиченко ЮП, Кузьоменська МЛ. Репродуктивне здоров'я жінок після консервативної міомектомії. *Здоровье женщины*. 2012;3:130–2.
33. Вдовиченко ЮП, Романенко ТГ, Суханова АА, Гопчук ОМ, Чайка АІ. Репродуктивне здоров'я жінок із патологією щитовидної залози. Київ: Тарт-98; 2013. 59 с.
34. Вереснюк НС. Роль магнітно-резонансної томографії в діагностиці аномалій розвитку статевих органів у жінок. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017;21 (1):326–9.
35. Веропотвелян ПМ, Веропотвелян МП, Горук ПС, Кучер НМ. Міома матки – сучасні погляди на етіопатогенез та методи лікування. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2010;2:83–91.
36. Веропотвелян ПН, Веропотвелян НП, Цехмистренко ІС, Бондаренко АА. Современное представление о миоме матки и ее лечении. *Здоровье женщины*. 2016;7:16–22.
37. Вихляева ЕМ. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки. *Вестник Рос. ассоциации акушеров-гинекологов*. 2014;3:21–3.
38. Вихляева ЕМ. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. Москва: МЕДпресс-информ; 2014. 400 с.
39. Вишне夫斯基 АС. Гиперпластический синдром в гинекологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 192 с.
40. Вовк ІБ, Карнацька АГ, Кондратюк ВК. Нові підходи до відновлення репродуктивної функції жінок з лейоміомою матки. *Медична газета «Здоров'я України»: тематичний номер «ПАГ»*. 2009;27 (1):40–2.
41. Воробей-Вихівська ВМ. Роль системи гемостазу в результативності програм допоміжних репродуктивних технологій [автореферат]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика; 2017. 20 с.

42. Воробйова ОВ. Хронічний тазовий біль: фокус на міофасціальний больовий синдром м'язів тазового дна. *Здоров'я жінки*. 2012;10 (76):70–74.
43. Галиева ГР. Метросальпингография в диагностике женского бесплодия. *Вестник современных исследований*. 2017;5 (1):23–4.
44. Гомболевская НА, Бурменская ОВ, Демура ТА, Марченко ЛА, Коган ЕА, Трофимов ДЮ, и др. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология*. 2013; (11):35–40.
45. Грідчін СВ. Субмукозна міома матки: тактика лікування та відновлення репродуктивної функції. *Здоровье женщины*. 2016;2:148–9.
46. Громова АМ, Гормова ОЛ, Тарасенко КВ, та ін. Особливості матково-яєчникового кровотоку при лейоміомі . *Збірник наукових праць асоціації акушерів гінекологів України*. 2017;2 (40):101–4.
47. Громова АМ, Громова ОЛ, Кетова ОМ. Роль ультразвукових параметрів при виборі репродуктивно-пластичних операцій при лейоміомах матки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014;3 (2):260–2.
48. Доброхотова ЮЭ, Михалева ЛМ, Насырова НИ, Апонович ИА, Залеская СА. Состояние репродуктивной системы пациенток, перенесших реконструктивно-пластические операции на матке. *Акушерство и гинекология*. 2017;8:42–8. DOI: 10.18565/aig.2017.8.42-8.
49. Доброхотова ЮЭ, Хачатрян АС, Ибрагимова ДМ. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.Ру*. 2013;7 (85):29–32.
50. Долик ПС. Оптимізація діагностики та лікування безпліддя маткового генезу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014;1:132–7.
51. Домбровский ВИ, Берлим ЮД, Черкасов МФ, Черкасов ДМ, Мационис АЭ, Минеев НИ, и др. Лучевая диагностика гигантской миомы матки. *Рос. электронный журнал лучевой диагностики*. 2015;5 (3):74–89.
52. Дубовая АВ. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации. *Здоровье ребенка*. 2011;5 (32):93–6.

53. Дубчак АЄ, Задорожна ТД, Мілевський ОВ, Довгань ОІ. Морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія в період «вікна імплантації» у жінок з безпліддям на тлі хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів. *Здоровье женщины.* 2015;6:178–81. Доступно: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh\\_2015\\_6\\_42](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015_6_42).

54. Жилка НЯ. Ведення пацієток з лейоміомою матки. Консервативні методи лікування (Огляд канадського клінічного керівництва SOGC). *Здоровье женщины.* 2017;5:86–9.

55. Жилка НЯ. Інноваційні підходи до лікування лейоміоми матки. *Здоровье женщины.* 2016;7 (113):104–6.

56. Жук СІ, Ночвіна ОА. Нові підходи у лікуванні первинної дисменореї в аспекті психосоматичного розладу. *Здоровье женщины.* 2014;7:118–122.

57. Жук СІ. Передгравідарна підготовка у жінок з дисгормональними порушеннями репродуктивної системи. *Здоровье женщины.* 2017;2: 17–21.

58. Заболотнов ВА, Рыбалка АН, Шатила ВЙ, Косолапова НВ. Современная классификация миом матки. *Здоровье женщины.* 2015;1 (7):70–3.

59. Запорожан ВМ, Непорада СМ. Фактори ризику розвитку міоми матки у жінок репродуктивного віку. *Одеський медичний журнал.* 2014;2:37–40.

60. Запорожченко МБ. Гормональні зміни в організмі жінки з лейоміомою матки. *Вісник проблем біології і медицини.* 2014;3 (112):113–6.

61. Запорожченко МБ. Лейоміома матки – алгоритми лікування жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины.* 2015;5:55–5.

62. Запорожченко МБ. Стан системи згортання крові у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки проліферативного типу. *Biomed Biosoc Anthropol.* 2014;23:124.

63. Запорожченко МБ. Характеристика анамнестичних даних з позицій епігенетики у жінок репродуктивного віку з лейоміомою матки. *Одеський медичний журнал.* 2014;5:73–7.

64. Звычайный МА, Воронцова АВ, Чилова АА, Федотовских ИВ. Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в пери-

менопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации. Гинекология. 2014;1:44–8.

65. Зудикова СИ. Вопросы патогенеза и лечения миомы матки: Учебно-методическое пособие. Саратов; 2012. 44 с.

66. Ищенко АИ, Ботвин МА, Ланчинский ВИ. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Москва: издательский дом Видар; 2010, с. 6–9, 19–27.

67. Каминский АВ, Коломийченко ТВ. Медико–социальные и психосоматические факторы неэффективности лечения бесплодия. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа (Белоруссия). 2018;8 (5):668–74.

68. Кантемирова ЗР, Торчинов АМ, Жигулина ТА. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени, патогенез, перспективы лечения. Лечащий врач. 2010;3:26–39.

69. Карахалис ЛЮ., Дубинина ЕИ, Папова НС, Биттар НВ, Журавлева ЕА, Туриченко ОВ. Современные подходы к лечению миомы матки. Акушерство и гинекология. 2015;11:95–101.

70. Каримов ЗД, Абдикулов БС, Ниязматова ГИ, и др. Реконструктивно-пластические операции на матке в проблеме восстановления фертильности. Хирург. 2010;9:60–5.

71. Каторкина ЕС, Шатунова ЕП. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки. Наука и инновации в медицине. 2017;1 (5):6–12.

72. Кира ЕФ, Политова АК, Гудебская ВА. Отдаленные результаты лапароскопической робот-ассистированной миомэктомии. Акушерство и гинекология. 2016;10:80–4. Доступно: <https://dx.doi.org/10.18565aig.2016.10.80-4>.

73. Киселев ВИ, Сидорова ИС, Унанян АЛ, Муйжнек Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Москва: Медпрактика; 2010. 468 с.

74. Климов ВС, Абатурова ЛО, Любимая ДР. Нарушение репродуктивной функции при патологии щитовидной железы. Молодой ученый. 2017;14 (2): 22–5.

75. Коган ЕА, Демура ТА, Водяной ВЯ. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Архив патологии. 2012;3:1–17.

76. Козак А.В., Коваль І.А. Психологічні особливості жінок репродуктивного віку з синдромом хронічного тазового болю. Здоров'я жінки. 2011;10(66):102–3.

77. Колесніченко ІС. Діагностика та вибір тактики ведення хворих з лейоміомою матки у жінок репродуктивного віку. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2014;2:150–1.

78. Кондриков НИ, Ежова ЛС, Беляева ЛА, и др. Морфологические критерии быстрого роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного. Акушерство и гинекология. 2012;2:51–4.

79. Коренная ЕВ. Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации. Consilium medicum. 2015;17 (6):28–31.

80. Коритко ОО. Вплив надмірної маси тіла та ожиріння на фертильність і виношування вагітності. Международный эндокринологический журнал. 2016;7(79):22–6.

81. Корнацька АГ, Вовк ІБ, Чубей ГВ. Репродуктивне здоров'я жінок з лейоміомою матки на тлі запальних захворювань органів малого таза. Збірник наукових праць. 2016; с. 3–6.

82. Корнацька АГ, Ракша П, Колесніченко ІС, Чубей ГВ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;97:10–2.

83. Корнацька АГ, Флаксемберг МА, Ревенько ОО. Особливості анатомо-функціонального стану органів малого таза та генеративної функції у жінок з лейоміомою матки. Здоровье женщины. 2014;10 (96):134–6.

84. Корнацька АГ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (огляд літератури). Здоровье женщины. 2015;1:10–3.

85. Корнієнко СМ. Патологія ендометрія та репродуктивний профіль жінок в пізньому репродуктивному та пременопаузальному віці. *Science Rise. Medical Science*. 2017;6:37–42
86. Король АП, Гриценко АС, Самборська ІА. Сучасні аспекти етіології, патогенезу та принципи органзберігаючого лікування лейоміоми. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2017;2 (21):542–6.
87. Косей НВ, Васильченко ЛА, Джупин ВА. Гиперпролактинемия в механизме развития лейомиомы матки. *Репродуктивная эндокринология*. 2013;5(13):99-112.
88. Косей НВ, Задорожна ТД, Захаренко НФ, Педаченко НЮ, Ганжий ІЮ. Морфофункціональні та імуногістохімічні характеристики різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки. *Патологія*. 2017;14 (3):319–25.
89. Косей НВ. Лейоміома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування) [автореферат]. Київ; 2009. 36 с.
90. Кочарян АС, Макаренко АА, Дин Шао Цзе. Психологические особенности женщин с гинекологической патологией. *Перспективы науки и образования*. 2015; 5 (17) : 88-921.
91. Краснопольский ВИ, Буянова СН, Щукина НА, Попов АА. *Оперативная гинекология*. 2 изд., перераб. Москва: издательство МЕДпресс-информ; 2013; с. 320.
92. Кудрина ЕА, Бабурин ДВ. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция). *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева*. 2016; (3)1:4–10.
93. Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Нарушения менструального цикла и их гормональная коррекция в контексте стрессозависимых психовегетативных расстройств. *Медицинский совет*. 2014;9:12–6.
94. Курик ЕГ, Литвак ЕО, Хабрат БВ, Лысенко БМ. Иммуногистохимическая характеристика миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения улипристала ацетатом. *Морфология*. 2015;3:42–7.
95. Курик ОГ, Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ. Морфологічна характеристика міоматозної тканини і ендометрія у пацієнок з лейоміомою матки

після лікування уліпрістала ацетатом. Репродуктивна ендокринологія. 2015; 6(26):36–40.

96. Куценко АО. Аналіз ефективності застосування програми IMSI при заплідненні *in vitro*. Здоров'є жінки. 2016;6:28–32.

97. Купатадзе ДД, Сафронова ММ, Волков НН. Миометрий после применения электрокоагуляции и диссекции при консервативной миомэктомии (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013;11(4): 111-7.

98. Лайонис Т. Эндоскопическая миомэктомия. Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки. Сборник научных трудов. Москва; 2013;1:176–9.

99. Ланчинский ВИ, Ищенко АИ, Ищенко АА. Новые подходы к хирургическому лечению миомы матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;3 (5):77–80.

100. Лаптева ТН, Коротких ИН, Бельских ОЛ, Григорьева ЛВ. Анализ факторов риска, предрасполагающих развитию миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. 2016; (4)1:83–6.

101. Ларіна ОВ. Вплив дефіциту вітаміну D на стан репродуктивного здоров'я жінки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;3 (59):29–34.

102. Левиашвили ММ, Демура ТА, Мишиева НГ. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2012;4:65–9.

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

104. Литвак ЕО. Влияние консервативной миомэктомии на менструальную функцию женщин. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2014;23 (6, ч. 2):190–6.



105. Литвак ЕО. Влияние тиреодной патологии на развитие и клиническое течение лейомиомы матки. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: збірник наукових праць. Київ–Луганськ; 2013;25:219–25.

106. Литвак ЕО. Диагностическое значение оценки рецепторного аппарата утеромиоцитов у больных с лейомиомой матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2013;22 (5, ч. 2):243–55.

107. Литвак ЕО. Консервативная миомэктомия – как метод восстановления нарушенной репродуктивной функции. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2014;23 (6, ч. 1):187–92.

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

109. Литвак ЕО. Репродуктивные аспекты у женщин с лейомиомой матки и экстрагенитальной патологией. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2011;20 (4, ч.4):195–202.

110. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ. Диференційне застосування малоінвазивних методів хірургічного лікування субмукозної міоми матки у жінок репродуктивного віку. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;4 (56, ч. 1):154–8.

111. Литвак ОО. Вплив удосконаленої консервативної міомектомії на відновлення репродуктивної функції жінок. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28 (1):154–9.

112. Литвак ОО. Клініко-морфологічні аспекти стану репродуктивної системи пацієнток з лейоміомою матки після застосування уліпрістала ацетата в якості передопераційної підготовки. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2016;16 (2):228–33.

113. Литвак ОО. Клінічні аспекти відновлення репродуктивної функції у жінок з міомою матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2015;24 (6, ч. 3):193–9.

114. Литвак ОО. Оптимізація методу реабілітації репродуктивної функції у жінок з тиреоїдної дисфункцією, які страждають на субмукозну міому матки та гіперпластичні процеси ендометрію. Вісник проблем біології і медицини. 2015; 2(123):148–50.

115. Литвак ОО. Особливості відновлення репродуктивної функції у жінок з субмукозною міомою матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2016;27 (1):123–7.

116. Литвак ОО. Репродуктивні наслідки різних варіантів операцій при безплідді у жінок з лейоміомою матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. Київ; 2015;24 (6, ч. 1):195–200.

117. Литвак ОО. Шляхи зниження репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. Київ; 2017;28 (2):149–52.

118. Лихачева ВВ, Третьякова ЯН, Зорина ВН, Баженова ЛГ, Маркдорф АГ, Сотникова ЛС, и др. Хронический эндометрит: содержание регуляторно-транспортных белков в крови и внутриматочных смывах в прогнозе результативности программ экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2017;2:58–62. DOI: 10.18565/aig.2017.2.58-6.

119. Лычкова АЭ, Пузикова АМ. Пролактин и серотонин. Вестник РАМН. 2014.№1–2.С. 38–45.

120. Маєвський ОЄ. Лейоміома матки як актуальна проблема медицини, етіологічні чинники, морфологічні критерії діагностики, методи лікування. *Biomed Biosoc Anthropol.* 2014;22:275–9.

121. Макаренко МВ, Говсеєв ДО, Мартинова ЛІ, Месропян КВ. Клінічний випадок поєднання лейоміоми матки та вагітності. *Здоровье женщины.* 2017;3:65–8.

122. Макаренко ТА, Никифорова ДЕ, Белобородова ЮС. Гигантская миома матки как причина развития почечной недостаточности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2018;2:102-5.

123. Макаров МС, Сторожева МВ, Конюшко ОИ. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2013;2:111–5.

124. Мальцева ЛИ, Полукеева АС, Гарифуллова ЮВ. Роль витамина D в сохранении здоровья и репродуктивного потенциала женщин. Практическая медицина. 2015;1 (86):26–31.

125. Манухин ИБ, Гогсадзе ЛГ, Гогсадзе ИГ, Пономарева ЮН. Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом. Лечащий врач. 2014; (6):76–9.

126. Маркевич ВЕ, Тарасова ІВ, Петрашенко ВО. Антиоксидантний захист недоношених новонароджених у разі гіпоксично-ішемічно-го ураження центральної нервової системи. Здоровье ребенка. 2011;2 (29):107–10.

127. Масыкина АВ, Кудрина ЕА. Диагностика и лечение доброкачественных гиперпластических заболеваний матки у женщин с эндокринно-обменными нарушениями. Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. 2015;3:20–4.

128. Матвеев СБ, Федорова НВ, Годков МА. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях. Клиническая лабораторная диагностика. 2009;5:16–8

129. Минцер ОП, Угаров БН, Власов ВА. Методы обработки медицинской информации. Київ: Вища школа; 1991. 271 с.

130. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация [письмо Минздрава РФ от 2 октября 2015 г. №15-4/10/2-5805].

131. Мисник ОФ. Особливості характеру зв'язку щитовидної залози, гемостазу і пероксидного окислення ліпідів. Science Rise. 2015;11/6 (16):51–8.

132. Михайлова СВ, Зыкова ТА. Аутоиммунные болезни щитовидной железы и репродуктивные нарушения у женщин. Сибирский медицинский журнал. 2013;8:26–31.

133. Мкртычева КБ, Шахиянов АВ, Чернявская АС. Социальный аспект бесплодия. Синергия наук. 2017;12:440–5.

134. Назаренко ГИ. Лабораторные методы исследования. Медицина. 2018; 362 с.
135. Науменко ГМ, Чабан ОС. Індивідуально-психологічні характеристики стану жінок після перенесених оперативних втручань з приводу лейоміоми матки. Медицина транспорту України. 2013;1:9-11.
136. Ниаури ДА, Гзгзян АМ, Кветной ИМ, Коган ИМ, Джемлиханова ЛХ, Крихели ИО, и др. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО. Акушерство и гинекология. 2014; (9):44–50.
137. Нуруллин РФ. Отдаленные результаты лечения миомы матки методами эмболизации маточных артерий и лапаротомической гистерэктомии [автореферат]. Москва: РИО МГМСУ; 2010. 26 с.
138. Олійник НС, Луценко НС. Персоніфіковані підходи до лікування лейоміоми матки. Запорожский медицинский журнал. 2018;20 (6):793–9.
139. Павлишин ГА, Сарапук ІМ, Сарапук ГС. Особливості апоптозу при різних патологічних процесах. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2013;10:118–22.
140. Павловская ЕА, Сосин СА, Юхно ЕА, Сергиеня ОА, Труфанов ГЕ. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в оценке структур малого таза у женщин с лейомиомами матки при планировании эмболизации маточных артерий. Трансляционная медицина. 2016;3 (5):64–74.
141. Павловська МО. Соматичні та психологічні предиктори формування лейоміоми матки [автореферат]. Київ; 2017. 20 с.
142. Памфамиров ЮК, Самойленко АВ, Волох АА. Органсохраняющее лечение миомы матки у пациенток репродуктивного возраста. Вестник науки и образования. 2017;2 (26):97–9.
143. Панькив ВИ, Литвак ЕО. Заболевания щитовидной железы и репродуктивная функция женщин. Медицинские аспекты здоровья женщин. 2011; 1(40):1–5.
144. Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;2 (58):39–43. DOI: 10.24026/1818-1384.

145. Паньків ВІ. Вплив дисфункції щитоподібної залози на репродуктивну систему жінки. Сучасні можливості фітотерапії. 2016;1 (27):52–7.
146. Паньків ВІ. Практична тиреоїдологія. Київ; 2011. 224 с.
147. Парницька ОІ. Порушення формування «вікна імплантації» у пацієнток із гіперпластичними процесами ендометрія. Патологія. 2013;3 (29):12–5.
148. Пасечко НВ, Гнат СВ, Свистун ІІ, Наумова ЛВ. Вплив субклінічного гіпотиреозу на репродуктивну функцію жінки та ефективність його корекції. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2015;1:98–101.
149. Пашковська НВ. Захворювання щитоподібної залози і вагітність. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012;8 (48):78–82.
150. Педаченко НЮ. Вплив надлишкової маси тіла на розвиток гіперпластичних процесів ендометрію в жінок пізнього репродуктивного віку. Здоров'я жінки. 2010;10 (56):127–9.
151. Петров ЮА. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях. Фундаментальные исследования. 2012;1:85–8.
152. Подольський ВВ. Катамнез стану репродуктивного здоров'я жінок з лейоміомою матки, у яких під час останніх пологів виявлені онкомаркери в плаценті [автореферат]. Чернівці: Буковинський мед. університет 2015. 20 с.
153. Подольський ВлВ, Морозюк ОН. Особенности распределения генотипов полиморфизма гена фактора некроза опухолей альфа (G-308A) у женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2015; 2 (38):72–8.
154. Подольський ВлВ, Россоха ЗІ. Генотипічне тестування жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015;14 (2):15–20.
155. Попов АА, Мананникова ТН, Алиева АС, Федоров АА. Безопасность и эффективность микроволновой абляции эндометрия. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2017;17 (3):39–42. DOI: 10.17116/rosakush201717339-42.

156. Поротикова ИЕ, Адамян З, Демура ТА, Гаврилова ТЮ, Доброхотова ЮЭ. Лейомиома тела матки у женщин репродуктивного возраста после ранее перенесенной эмболизации маточных артерий, фокусированной ультразвуковой абляции под контролем МРТ и миомэктомии: молекулярные, морфологические и клинические особенности. Проблемы репродукции. 2016;22 (2):44–50.

157. Потапов ВО, Медведев МВ, Степанова ДЮ. Репродуктивне здоров'я жінок при лейоміомі матки. Медичні перспективи. 2011;XVI (3):1–5.

158. Потапов ВО, Степанова ДЮ. Сучасні аспекти діагностики та лікування лейоміоми матки. Медичні перспективи. 2011;16 (4):10–5.

159. Приступюк ОМ. Гіпотиреоз: ушкодження органів та систем. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2011; 4 (36):104–9.

160. Пучков НМ, Подзолкова ВВ, Коренная КМ, Кайибханова КВ. Сохранить, нельзя удалять. Status Praesens. 2015;4 (21):95–102.

161. Радзинский ВЕ, Фукс АМ. Гинекология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016; 1000 с.

162. Радзинский ВЕ. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Москва: редакция журнала Status Praesens; 2016. 80 с.

163. Савицкий ГА, Иванова РД, Лукин АВ, и др. Проблемы «малой» функциональной хирургии в гинекологии. Состояние и актуальные проблемы оперативной гинекологии. Санкт-Петербург; 2013. с. 75–6.

164. Савицкий ГА, Савицкий АГ. Что такое миома матки? Санкт-Петербург: Издательство ЭЛБИ-СПб; 2016. 216 с.

165. Савицкий ГА. Роль локальной гиперэстрадиолемии в патогенезе возникновения и роста миомы матки. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;LVIII (4):79–92.

166. Савченко ІМ. Зв'язок поліморфізму генів матриксних металопротеїназ з факторами ризику та механізмами розвитку лейоміоми матки [дисертація]. Суми: СумДУ; Мед. ін-т; 2016. 151 с.

167. Саєнко АІ. Експресія альфо-V-бета3-інтегринів в ендометрії в період вікна імплантації у жінок з невдалими спробами репродуктивних технологій

в анамнезі. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. Київ: Інтермед; 2011; с. 753–5.

168. Сафонов РА, Сафонова ИН. Опыт применения улипристала ацетата у пациенток с лейомиомой матки. Репродуктивна ендокринологія. 2017;36 (4):76–81.

169. Сегедій ЛІ. Сучасний стан проблеми безпліддя та невиношування вагітності: перспективи поліпшення ситуації за умов запліднення *in vitro*. Здоров'я жінчини. 2014;8:159–63.

170. Селиверстов АА, Алексеева МА, Марчук СА. Особенности общего и локального иммунитета у больных миомой матки в возрасте до 35 лет. В: Тез. докл. I съезда Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов; Москва; 2013; с. 260–1.

171. Семенюк ЛМ, Юзвенко ТЮ, Бородкін ГО, Крижановська ОІ. Визначення ризиків формування безпліддя у жінок з патологією щитовидної залози і гіпоандрогеновою дисфункцією яєчників. Світ медицини та біології. 2020; 3 (73):111–5. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-3-73-111-115.

172. Семенюк ЛМ, Яроцький МЄ, Ліхачов ВК, Добровольська ЛМ. Роль функціональної патології шлунково-кишкового тракту в формуванні патологічних біотопів організму пацієнток із не виношуванням вагітності на тлі гіперандрогенії. Вісник проблем біології та медицини. 2015;4 (124):135–9.

173. Семеняк АВ, Юзько ОМ, Ніцович ІР. Лейомиома і вагітність. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2018;VIII (2):93–8.

174. Сенчук АЯ, Закордонец РМ. Лечение сочетанной патологии эндо- и миометрия у пациенток перименопаузального периода с экстрагенитальной патологией. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2018;2:182-186.

175. Сидорова ИС, Унанян АЛ, Коган ЕА, Гуриев ТД. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности. Акушерство, гинекология, репродукция. 2012;4 (1):16–20.

176. Сидорова ИС, Агеев МБ. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки. Рос. вестник акушера-гинеколога. 2013;6:34–8.

177. Симион АЮ, Макеева АВ, Лидохова ОВ. Сравнительная оценка образования первичных продуктов ПОЛ при ишемическом повреждении различных тканей. *Международный студенческий научный вестник*. 2015;2:117–8.

178. Смирнова ТА, Павшук ЛИ. Современные подходы к лечению миомы матки у молодых женщин с целью сохранения репродуктивной функции. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13 (1):145–52.

179. Сохадзе Х, Сабуров А, Гаврилова Н. Реализация программы вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с гиперпролактинемией и дисфункцией щитовидной железы. *Фундаментальные исследования*. 2013;9:734–43.

180. Станоевич ИВ. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: от тактики лечения к стратегии профилактики. *Врач*. 2009;2:9–12.

181. Стрижаков АН, Давыдов АИ, Пашков ВМ, и др. Органосберегающее хирургическое лечение доброкачественных заболеваний матки. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2013;2 (3):5–9.

182. Стрижаков АН, Давыдов АИ. Оперативная гистероскопия при пороках развития матки. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015; 14 (3):66–71.

183. Стругацкий ВМ, Арсланян КН, Адамян ЛВ. Современные технологии ранней восстановительной физиотерапии после гинекологических операций. *Вестник Рос. Ассоции акушеров-гинекологов*. 2013;1 (4):52–7.

184. Сударикова ЕГ, Бизова ТЕ, Кузнецова ТА. Показатели гемостаза у беременных женщин с лейомиомой матки, которые требуют хирургического лечения. В: *Материали научн.-практ. конф. нерешенные вопросы охраны здоровья внутриутробного плода*; Екатеринбург; 2008; с. 128.

185. Суслікова ЛВ, Сербенюк АВ. Оптимізація циклів лікування методами ДРТ у пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям шляхом застосування процедури ін'єкційного скретчингу аутоплазми. *Здоровье женщины*. 2018; 5 (131):97–104.

186. Сюсюка ВГ, Островский АИ, Разыграева МА. Роль скрининговой ультразвуковой диагностики в оценке состояния эндометрия. В: *Материалы*



XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии Новые технологии гинекологических заболеваний в диагностике и лечении; 7–10 июня 2016; Москва: МЕДИ Экспо; 2016; с. 73–5.

187. Таболова ВК, Корнеева ИЕ. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности. *Акушерство и гинекология*. 2013;10:17–22.

188. Тарачкова ЕВ, Мещерякова ЛА, Шориков МА, Масленников АФ, Панов ВО, Кузнецов ВВ. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике истинного приращения плаценты: клинический случай. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12 (1):98–104. DOI: 10.17650/1994-4098-2016-12-1-98-104.

189. Татарчук ТФ, Косей НВ, Тутченко ТН. Миома матки и репродуктивная функция женщины: критическая оценка терапевтических подходов. *Репродуктивная эндокринология*. 2019;1:56–63.

190. Татарчук ТФ. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки. *Репродуктивное здоровье женщины*. 2006;1:123–12.

191. Тихомиров АЛ, Батаева АЕ. Безопасное лечение и профилактика прогрессирования сочетанных доброкачественных гиперплазий основных гормонально зависимых тканей женщин (обзор литературы). *Гинекология*. 2014;15 (1):52–5.

192. Тихомиров АЛ, Зайратьянц ВО. Клинико-морфологическая характеристика миомы матки после применения селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13 (1):67–72.

193. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ, Зайратьянц ВО, Манухин ИБ. Первые клинико-морфологические результаты лечения больных миомой матки с использованием улипристала ацетата. *Гинекология*. 2014;2:29–33.

194. Тихомиров АЛ, Казенашев ВВ. Улипристала ацетат – новые возможности в лечении лейомиомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2013;9:97–100.

195. Тихомиров АЛ. Миома. Патогенетическое обоснование органосохраняющего лечения. Москва; 2013. 319 с.
196. Ткаченко ЛВ, Линченко НА. Клинические и хирургические параллели истмико-цервикальной недостаточности. В: Материалы XIV Всероссийского научного форума Мать и дитя; 24–27 сентября 2013; с. 211.
197. Ткаченко ЛВ, Свиридова НИ, Хохлов РР. Способ профилактики спаечной болезни после миомэктомии. Вестник Волгоградского ГМУ. 2019; 3 (71):70–3.
198. Трофименко ИА, Берген ТА, Исакова НБ, Бакланова НС, Красильников СЭ. Корреляция результатов эхографии, магнито-резонансной томографии и морфологии при саркомоподобной лейомиоме матки. Онкохирургия. 2013;5 (4):12–4.
199. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги аномальні маткові кровотечі. Наказ МОЗ від 13.04.2016 №353.
200. Ушаков ЮЭ, Пругло АК, Будак ВС, Косолапова НВ. Случай разрыва матки во время беременности после консервативной миомэктомии без ушивания матки в анамнезе. Таврический медико-биологический вестник. 2013; 2 (62): 166-9.
201. Фаткуллин ІФ, Баканова АР, Ілізарова НА, Галеев АА. Нові можливості лікування міоми матки у жінок при порушенні репродуктивної функції. Лікар Ру. 2016;8–9:32–7.
202. Фролова ИИ. Лейомиома матки: морфология и вопросы этиопатогенеза. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2014;3 (4):76–9.
203. Фролова ОГ, Токова ЗЗ, Волгина ВФ, и др. Медико-социальные аспекты невынашивания беременности. Акушерство и гинекология. 2012;4: 7–11.
204. Хадарцева КА, Паньшина МВ. Гистероскопия в оценке состояния эндометрия. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015;10 (5):830–3.

205. Харченко О. Вміст трипсиноподібних ферментів і молекул середньої маси плазми крові як потенційні маркери хронічної алкогольної інтоксикації. Біологія. 2014;3 (68):61–4.

206. Хміль СВ, Дроздовська ЮБ, Хміль МС, Чудійович НЯ. Ефективність гістероскопії у жінок з безпліддям на фоні лейоміоми матки в програмах допоміжних репродуктивних технологій. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2018;4 (78):51–5.

207. Цілі розвитку Тисячоліття Україна – 2013: Національна доповідь (Проект станом на 22 липня 2013) [Інтернет]. Доступно: [http://www.niss.gov.ua/public/File/20-13\\_table/1807\\_recomendation.pdf](http://www.niss.gov.ua/public/File/20-13_table/1807_recomendation.pdf).

208. Цой АС. Лапароскопическая консервативная миомэктомия. Проблемы репродукции. 2013;2:26–8.

209. Цхай ВБ, Штох ЕА. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014;4:42–7.

210. Чайка КВ, Демина ТН, Фирсова НА. История вопроса и современные представления об этиологии, пато- и морфогенезе лейомиомы матки. Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2014;19 (3):58–67.

211. Чайка КВ, Писарева ОЛ. Сравнительная характеристика эффективности комплексных методов органосохраняющего лечения у женщин с субмукозной миомой матки репродуктивного возраста. Репродуктивная медицина. 2014;3–4:78–81.

212. Чайка КВ. Оптимизация консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста. Медико-социальные проблемы семьи. 2013; 8 (1): 109-112.

213. Черенков ВГ, Петров АБ, Тверезовский СА, Строженков ММ. От патогенеза опухолей молочных желез и гинекологических болезней к практическому решению проблемы. Рос. онкологический журнал. 2014;5:47–51.

214. Чернописька ЮФ. Особливості підготовки та проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла. Здоров'я жінки. 2014;5:162–7.

215. Чубей ГВ. Актуальні питання етіології та патогенезу лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. *Здоровье женщины*. 2015;10 (106):10–4.
216. Шаповалова АИ. Лейомиома матки и репродукция. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68 (1):93–101.
217. Шмойлов ДК, Каримов ИЗ, Одинец ТН. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации. *Лабораторна діагностика*. 2012;2:65–9.
218. Штох ЕА, Цхай ВВ. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;1:22–7.
219. Шурпяк СО. Реабілітація репродуктивного здоров'я жінок з поєднаними доброякісними проліферативними захворюваннями репродуктивної системи і коморбідними станами – стратифікація ризиків і диференціація підходів. *East European Science Journal*. 2018;3 (31):46–50.
220. Эсаулов ЕН. Оценка эффективности эмболизации маточных артерий в лечении миомы матки, сочетанной с аденомиозом, у женщин репродуктивного возраста [автореферат]. Челябинск: Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию; 2010. 20 с.
221. Юзвенко ТЮ, Хабрат БВ, Литвак ОО, та ін. Клініко-діагностичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я жінок, які мешкають в йододефіцитних регіонах. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2013;1 (42):59–61.
222. Юнусов АА. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы у женщин. *Международный эндокринологический журнал*. 2014;8:100–6.
223. Яворський ПВ. Особливості лейоміоми матки на тлі ожиріння та метаболічного синдрому. *Здоровье женщины*. 2012;2:58–63.
224. Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis. *Hum Pathol*. 2010;41 (1):33–7. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.008. PubMed PMID: 19801162.
225. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease

during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27 (3):315–89. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.45-47.

226. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee opinion no. 549: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;121:213.

227. 215. Arthur I. Cederbaum. Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications/*Redox Biol*. 2015; v.4:60–73.

228. Baird DD, Harmon QE, Upson K, et al. A prospective, ultrasound – based study to evaluate risk factors for uterine fibroid incidence and grow: methods and results of Recryitmen. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015;24 (11):907–15.

229. Baranov VS, Osinovskaya NS, Yarmolinskaya MI. Pathogenomics of uterine fibroids development. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 6;20 (24):E6151. DOI: 10.3390/ijms20246151.

230. Barra F, Seca M, Della Corte L, Giampaolino P, Ferrero J. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *J Infect Public Health*. 2019 Aug 14;55 (8):503–12. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.07.017.

231. Bendifallah S, Brun JL, Fernandez H. Myomectomy for infertile women: the role of surgery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40 (8):885–901.

232. Bernardo A, Gomes MT, Castro RA, Girao MJ, Bonduki CE, Yokoyama CA. Impact of the myoma arterial embolization by uterine volume, diameter myoma greater and in the ovarian function. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33 (8):201–6.

233. Bernichtein S, Touraine P, Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol*. 2010;206 (1):1137–8.

234. Bhave CP, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 21;10: CD004638.

235. Blum MR, Collet TH, Krebs D, et al. Subklinische Hypothyreose. *Schweiz Med Forum*. 2013;13:772.

236. Boichuk AV. Mixed infection in obstetrics and gynecology and modern approaches to its treatment. *Emergency Medicine*. 2015;6 (69):92–5.

237. Boudjenah R, Molina-Gomes D, Torre A, Boitrelle F, Taieb S, Dos Santos E, et al. Associations between individual and combined polymorphisms of the TNF and VEGF genes and the embryo implantation rate in patients undergoing In Vitro Fertilization (IVF) Programs. *PLoS One*. 2014;9 (9):e108287. DOI: 10.1371/journal.pone.0108287
238. Brady PC, Stanic AK, Styer AK. Uterine fibroids and subfertility: an update on the role of myomectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25 (3):255–9.
239. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. The role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil Steril*. 2015;104 (3):698–706. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031.
240. Britten JL, Malik M, Levy G, Mendoza M, Cathermo WH. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist leuprolide acetate and GnRH antagonist cetrorelix acetate directly inhibit leiomyoma extracellular matrix production. *Fertil Steril*. 2012;98:1299–307.
241. Bulun SE, Moravec M, Yin P., et al. Uterine leiomyoma stem cells: linking progesterone to growth. *Semin Reprod Med*. 2015;33 (5):357–65.
242. Buttram VC, Reiter R. Uterine leiomyomata: aetiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 2011;36:433–43.
243. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R, et al. The management of uterine fibroids in women with otherwise unexplained infertility. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37 (3):277–88.
244. Cederbaum AI. Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications. *Redox Biol*. 2015;4:60–73.
245. Cha PC, Takahashi A, Hosono N, et al. A genome wide association study identifies three loci associated with susceptibility to uterine fibroids. *Nat Genet*. 2011;43:447–50.
246. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard P. Myoma growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*. 2014;102 (3):630–9.
247. Chittawar PB, Kamath MS. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol*.

2015;27 (6):391–7. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000223

248. Choby BA. Endometrial biopsy. In: Pfenninger's procedures for primary care; 4th ed.; 2019; p. 879–887.

249. Choi EJ, Cho SB, Lee SR, Lim YM, Jeong K, Moon H-S, et al. Comorbidity of gynecological and non-gynecological diseases with adenomyosis and endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2017;60 (6):579–86. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.

250. Ciavattini A, Delli Carpini G, Serri M, Vignini A, Sabbatinelli J, Tozzi A, et al. Hypovitaminosis D and «small burden» uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine.* 2016;95 (52):e5698. DOI: 10.1097/MD.00000000000005698

251. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine Fibroids: Pathogenesis and Interactions with Endometrium and Endomyometrial Junction. *Obstet Gynecol Intern.* 2013;2013:173–84. DOI: 10.1155/2013/173184.

252. Ciebiera M, Łukaszuk K, Męczekalski B, Ciebiera M, Wojtyła C, Słabuszewska-Józwiak A, et al. Alternative oral agents in prophylaxis and therapy of uterine fibroids-an up-to-date review. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 1;18 (12):E2586. DOI: 10.3390/ijms18122586.

253. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor  $\beta$ 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Obstet Gynecol.* 2015; 27 (4):276–83.

254. Courtoy GE, Donnez J, Marbaix E, Dolmans MM. In vivo mechanisms of uterine mioma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril.* 2015;29 (104):426–34. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.025.

255. Croce S, Young RH, Olive E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei: a clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol.* 2014;38 (10):1330–9.

256. Daraiv E, Dechaud H, Benifla JL, Renolleau C, Panel P, Madelenat P. Fertility after laparoscopic myomectomy: preliminary results. *Hum Reprod.* 1997;12 (9):1931–4.

257. De La Cruz MS, Buchanan E. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2017 Jan 15;95 (2):100–7.
258. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod (update 2)*. 2016;22 (6):665–86.
259. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid treatment tactic: from the present to the future. *Reprod Endocrinol*. 2016;30:93–100.
260. Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Safety of treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15 (12):1679–86.
261. Donnez J, Donnez O, Matule D, Ahrendt HJ, Hudecek R, Zatik J, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016;105 (1):165–73.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.032.
262. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al. PEARL II and PEARL III Extension Study Group Longterm treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014;6 (101):1565–73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.008.
263. El-Balat A, DeWilde RL, Schmeil I, et al. Modern myoma treatment in the last 20 years: a review of the literature. *Biomed Res Int [Internet]*. 2018;2018:4593875. DOI: 10.1155/2018/459387Beckercorresponding.
264. Emanuel MH. Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29 (7):920–9.
265. Feng C, Meldrum S, Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;109 (2):121–4.
266. Fernandez H, Barlow DH, Bouchard P, Fauser BC, Bestel E, Loumaye E. The past, present, and future of selective progesterone receptor modulators in the management of uterine fibroids. *J Obstet Gynecol*. 2018;218 (6):563–72.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.206.Epub2017Dec21
267. Ferracioli-Oda E, Qawasmí A., Bloch M.H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. No 5. ID e63773.].



268. Fiscella J, Bonfiglio T, Winters P, et al. Distinguishing features of endometrial pathology after exposure to the progesterone receptor modulator mifepristone. *Hum Pathol.* 2011;42 (7):947–53.

269. Frank ML, Schäfer SD, Möllers M, Falkenberg MK, et al. Importance of transvaginal elastography in the diagnosis of uterine fibroids and adenomyosis. *Ultraschall Med.* 2016;37 (4):373–8. DOI: 10.1055/s-0035-1553266

270. Fu Y, Feng Q, Zhang S, Li Y. Application of oxytocin in ultrasound-guided percutaneous microwave ablation for treatment of hypervascular uterine fibroids: a preliminary report. *Int J Hyperthermia.* 2019;36 (1):761-767

271. Gambadauro P. Dealing with uterine fibroids in reproductive medicine. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32:3:210-216.

272. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22 (12):1200–35. DOI: 10.1089/thy.2012.0205.

273. Garnock-Jones KP, Duggan ST. Ulipristal acetate: a review in symptomatic uterine fibroids. *Drugs.* 2017;77 (15):1665–75. DOI: 10.1007/s40265-017-0812-3

274. Garza-Leal JG. Clinical outcomes of transcervical radiofrequency ablation of uterine fibroids: The VITALITY Study. Long-Term. *J Gynecol Surg.* 2019 Feb 1;35 (1):19–23. DOI: 10.1089/gyn.2018.0051

275. Gerasymchuk MR, Klishch IP, Varnava NYa. Place of endogenous intoxication at an early stage of development of the critical states of various etiologies. *Intern Med.* 2015;3 (9):21–4.

276. Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38 (6):813–17. DOI: 10.1080/01443615.2017.1405926303

277 Ghonim M, Magdy R, Sabbour M, Ghonim M, Nabhan A. International Federation of Gynecology and Obstetrics. A systematic review and meta-analysis of ulipristal acetate for symptomatic uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146 (2):141–8. DOI: 10.1002/ijgo.12868. Epub 2019 Jun 19.

278 Giraudet G, Lucot JP. Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause. *Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2011;40 (8):902–17.

279 Grube M, Neis F, Brucker SY, Kommos S, Andress J, Weiss M, et al. Uterine – current trends and strategies. *Surg Technol Int*. 2019 May 15;34:257–63.

280 Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, et al. Medical therapies for uterine fibroids — a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2016; 11 (2): e0149631

281 Haddow JE, Cleary-Goldman J, McClain MR, et al. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2010;116 (1):58–62.

282 He Y, Zeng Q, Dong S. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. *Asia Pacific J Clinical Nutrition*. 2013;22 (1):109–17.

283 Hinchcliff EM, Cohen SL. Laparoscopic hysterectomy for uterine fibroids: is it safe? *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59 (1):66–72.

284 Horng HC, Wen KC, Su WH. Review of myomectomy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012;51:7–11.

285 Hughes LD, Lloyd D, McMurdo M, et al. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing*. 2013;42 (1):62–9.

286 Islam MM, Hoque MA, Okuma E, Banu MN, Shimoishi Y, Nakamura Y, et al. Exogenous proline and glycinebetaine increase antioxidant enzyme activities and confer tolerance to cadmium stress in cultured tobacco cells. *J Plant Physiol*. 2009;166:1587–97.

287 Islam MM, Hoque MA, Okuma E, Jannat R, Banu MN, Jahan MS, et al. Proline and glycinebetaine confer cadmium tolerance on tobacco bright yellow-2 cells by increasing ascorbate-glutathione cycle enzyme activities. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2009;73:2320–3.

288 Islam MS, Ciavattini A, Petraglia F, Castellucci M, Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*. 2017;24 (1):59–85.

289 Islam MS, Segars JH, Castellucci M, Ciarmela P. Dietary phytochemicals for possible preventive and therapeutic option of uterine fibroids: signaling pathways as target. *Pharmacol Rep.* 2017;69 (1):57–70. DOI: 10.1016/j.pharep.2016.10.013.

290 Joensuu EI, Abdel-Rahman WM, Ollikainen M, Ruosaari S, et al. Epigenetic signatures of familial cancer are characteristic of tumor type and family category. *Cancer Res.* 2008;68 (12):4597–605.

291 Kalra S, Kumar A, Jarhyan P, Unnikrishnan AG. Indices of thyroid epidemiology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19 (6):844–7.

292 Kalra S, Unnikrishnan AG, Talwar V. The rule of two-thirds in thyroid epidemiology. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2016;20 (6 ): 744-5.

293 Karmon AE, Cardoso ER, Rueda BR, Styer AK. Micro RNAs in the development and pathobiology of uterine leiomyomata: does evidence support future strategies for clinical intervention? *Hum Reprod Update.* 2014;20 (5):670–87.

294 Kasius JC, Broekmans FJ, Sie-Go DM, Bourgain C, Eijkemans MJ, Fauser BC, et al. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod.* 2012 Jan;27 (1):153–8. DOI: 10.1093/humrep/der341. PubMed PMID: 22025228.

295 Katz TA, Yang Q, Treviño LS, Walker CL, Al-Hendy A. Endocrine-disrupting chemicals and uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016;106 (4):96–77. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.023.

296 Khan AT, Shehmar M, Gupta JK. Uterine fibroids: current perspectives. *Int J Women's Health.* 2014;6:95–104. DOI: 10.2147/IJWH.S51083.

297 Khan Z, Stewart EA. Benign uterine diseases. *Yen & Jaffe's Reprod Endocrinol*, 7th Ed. 2014;27:586–603.

298 Kim S, Luu TH, Llarena N, Falcone T. Role of robotic surgery in treating fibroids and benign uterine mass. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;45:48–59.

299 Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31 (5):702–55.

300 Kostoglou-Athanassiou I. Therapeutic applications of melatonin. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism.* 2013;4 (1):13–24.

- 301 Książakowska-Łakoma K, Żyła M, Wilczyński J. Removal of uterine fibroids by mini-laparotomy technique in women who wish to preserve their uterus and fertility. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2016;10 (4):561–6.
302. Laberge PY, Vilos GA, Vilos AG, Janiszewski PM. Burden of symptomatic uterine fibroids in Canadian women: a cohort study. *Nurs Womens Health*. 2014;18 (4):314–31. DOI:10.1111/1751-486X.12137.
303. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Ann Nutr Metab*.2015. Vol. 67 (1). P.1-12.
304. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous myomas: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment – preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12 (4):308–11.
305. Lasmar RB, Xinmei Z, et al. Feasibility of a new system of classification of submucous myomas: a multicenter study. *Fertil Steril*. 2011;95 (6):2073–7.
306. Laughlin SK, Stewart EA. Uterine leiomyomas: individualize the approach to a heterogeneous condition. *Obstet Gynecol*. 2011;17 (2, pt 1):396–403.
307. Lee EJ, Bajracharya P, Lee DM, Cho KH, Kim KJ, Bae YK, et al. Gene expression profiles of uterine normal myometrium and leiomyoma and their estrogen responsiveness in vitro. *Korean J Pathol*. 2010;44:272–83.
308. Levy G., Lucidi R. S. Thrombophilia and Ovarian Hyperstimulation Syndrome: A Case Report. *Hawaii Medical Journal*.2011. Vol.70 (5). P.97–8.
- 309 Ligon AH, Morton CC. Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;28 (3):235–45.
- 310 Lisiecki M, Paszkowski M, Woźniak S. Fertility impairment associated with uterine fibroids – a review of literature. *Prz Menopauzalny*. 2017;16 (4):137–40. DOI: 10.5114/pm.2017.72759.
- 311 Liu C, Lu Q, Qu H, Geng L, Bian M. Different dosages of mifepristone versus enantone to treat uterine fibroids: A multicenter randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96 (7):e6124. DOI: 10.1097/MD.00000000000006124.
- 312 Liu R, Shi P, Nie Z, et al. Mifepristone suppresses basal triple-negative breast cancer stem cells by down-regulating KLF5 expression. *Theranostics*. 2016;6 (4):533–44.

313 . Łoziński T, Filipowska J, Gurynowicz G, Zgliczyńska M, Kluz T, Jędra R, et al. The effect of high-intensity focused ultrasound guided by magnetic resonance therapy on obstetrical outcomes in patients with uterine fibroids – experiences from the main Polish center and a review of current data. *Int J Hyperthermia*. 2019;36 (1):582–90.

314 Lytvak OO. Clinical and morphological aspects of female reproductive system with uterine leiomyoma after ulipristal acetate intake as preoperative preparation. *Europ Int J Sci Technol*. 2016;5 (3):158–60.

315 . McCarty R. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations. *Stress*. 2016;19 (5): 449–475.

316 Madej P, Plewka D, Pluta D, et al. Profile of selected cytokines and growth factors in uterine myomas in females of various age. *Int J Gynecol Obstet Res*. 2014;2:73–84.

317 Manta L, Suciu N, Toader O, Purcărea R, Constantin A, Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9 (1):39–45.

318 Marchionni M, Fambrini M, Zambelli V, Scarselli G, Susini T. Reproductive performance before and after abdominal myomectomy: a retrospective analysis. *Fertil Steril*. 2009;82 (1):154–9.

319 Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, prevalence and treatment of uterine fibroids: a survey of U.S. women. *J Womens Health*. 2018;27 (11):1359–67.

320 Mas A, Tarazona M, Carrasco J, Estaca G, Cristyba Il, Monleyn J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health*. 2017;9:607–17.

321 Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update*. 2015;21 (6):748–61.

322 Maysaloun MA, Rayah SB, Yahya YZF, Maysaloun MA. Role of ectopic prolactin on thyroid hormones level in a sample of Iraqi infertile women with uterine fibroids. *Iraq J Med Sci*. 2012;10 (4):334–8.

323 Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2016;113 (5):1315–20.

324 Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *New England Journal of Medicine* 2013;369 (1):43–53.

325 Mittal P, Shin YH, Yatsenko SA, Castro CA, Surti U, Rajkovic A. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability. *J Clin Invest*. 2015;125:8:3280–3284.

326 Moravek MB, Yin P, Ono M, Coon JS, Dyson MT, Navarro A, et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21 (1):1–12. DOI: 10.1093/humupd/dmu048.

327 Moroni R, Vieira C, Ferriani R, Candido-Dos-Reis F, Brito L. Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4 (Suppl 3):S185–92. DOI: 10.4103/2141-9248.141955.

328 Moulder JK, Siedhoff MT, Till SR, Moll S. Management considerations for patients with uterine fibroids and concurrent venous thromboembolism. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28 (4):329–35.

329 Mousa A, Abell S, Scragg R, de Courten B. Vitamin D in reproductive health and pregnancy. *Reprod Med*. 2016;34 (2):11–3.

330 Mulik AB, Shatyr YA, Postnova MV. Biometrics pain sensitivity of the organism. *Sensory systems*. 2013;27 (1):60–7.

331 Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17 (3):257–7.

332 Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res*. 2013;131 (1):1-3.

333 Neri M, Melis GB, Giancane E, Vallerino V, Pilloni M, Piras B, et al. Clinical utility of elagolix as an oral treatment for women with uterine fibroids: a short report on the emerging efficacy data. *Drugs Today (Barc)*. 2019;55 (8):503–12. DOI: 10.1358/dot.2019.55.8.3020179.

334 Nkemayim DC, Hammadeh ME, Hippach M, et al. Uterine rupture in pregnancy subsequent to previous laparoscopic electromyolysis. Case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;264 (3):154–6.

335 Odejinmi F, Maclaran K, Agarwal N. Laparoscopic treatment of uterine fibroids: a comparison of peri-operative outcomes in laparoscopic hysterectomy and myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291 (3):579–84.

336 Okada H, Tsuzuki T, Shindoh H, Nishigaki A, Yasuda K, Kanzaki H. Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: mini review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40 (5):1180–7. DOI: 10.1111/jog.12392.

337 Ozturk S, Demir R. Particular functions of estrogen and progesterone in establishment of uterine receptivity and embryo implantation. *Histol Histopathol*. 2010;25 (9):1215–28.

338 Paffoni A, Somigliana E, Vigano' P, Benaglia L. et al. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:8:E1374-E1378.

339 Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract*, 2010;16 (1):118–29.

340 Plewka D, Marczynski J, Morek M, Bogunia E, Plewka A. Receptors of hypothalamic-pituitary-ovarian-axis hormone in uterine myomas. *Biomed Res Int*. 2014;2014:521313. DOI: 10/1155/2014/521313.

341 Pundir J, Pundir V, Walavalkar R. et al. Robotic-assisted laparoscopic vs abdominal and laparoscopic myom-ectomy: systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20 (3):335–45.

342 Pyrohova V, Shurpyak S. Menstrual disorders in the reproductive age and vitamin D deficiency – have a relationship? In: Abstract book of 11 Congress of the European Society of Gynecology; 21–24 October 2015. Abst. P111.

343 Raymond MN, Robin P, De Zen F, et al. Differential endothelin receptor expression and function in rat myometrial cells and leiomyoma ELT3 cells. *Endocrinology*. 2009;150 (10):4766–76.

344 Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:13–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.

345 Renata A. Pontes Independent clonal origin of multiple uterine leiomyomas that was determined by X chromosome inactivation and microsatellite analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;193:1395–403.

- 346 Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2012;97 (5):1028–32. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.03.039.
- 347 Richards PA, Richards PD, Tiltman AJ. The ultrastructure of fibromatous myometrium and its relationship to infertility. *Hum Reprod Update.* 1998;4:520–5.
- 348 Römer T, Doubek K, Foth D. Symptomatic uterine fibroids-targeted pharmacotherapy Consensus of an expert meeting. *Reprod Endocrinol.* 2017;38:35–41.
- 349 Rova K, Passmark H, Lindquist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.*2012;97: 95–10.
- 350 Samejima T, Koga K, Naake H, et al. Identifying patients who can improve fertility with myomectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;185:28–32.
- 351 Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;109 (4):698–707. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.033.
- 352 Saran S, Gupta BS, Philip R. Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20 (1):108–13.
- 353 Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210 (4): 368.e1–8.
- 354 Schmidt CO, John U, et al. Reference levels for serum thyroid function tests of diagnostic and prognostic significance. *Horm Metab Res.* 2010;42:809–14.
- 355 Seko LM, Moroni RM, Leitao VM., Teixeira DM. et al. Melatonin supplementation during controlled ovarian stimulation for women undergoing assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil. Steril.* 2014; 101 (1): 154–161.
- 356 Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R. et al. Thromboembolism and in vitro fertilization -a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.*2017; 96 (9):.1045–52.



357 Shen Q, Hua Y, Jiang W, et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1722–6.

358 Shen T, Shi H, Xu Q, Song Q, Xu Y, Huang Y. Effects of TGF- $\beta$  on uterine fibroids of women of childbearing age and uterine artery embolization. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2017;26(5):292–9. DOI: 10.1080/13645706.2017.1300174.

359 Shen Y, Xu Q, Ren M, Feng X, Cai Y, Gao Y. Measurement of phenolic environmental estrogens in women with uterine leiomyoma. *PLoS One*. 2013;8:11:e79838.

360 Shen Z, Li S, Sheng B, Shen Q, Sun LZ. The role of atorvastatin in suppressing tumor growth of uterine fibroids. *J Transl Med*. 2018 Mar 9;16(1):53. DOI: 10.1186/s12967-018-1430-x.

361 Singh S, Thulkar T, Pawanarkar M, Thulkar J. Current practices for treatment of uterine fibroids. *J Midlife Health*. 2017;8(4):189–90. DOI: 10.4103/jmh.JMH\_65\_17.

362 Sirkeci RF, Belli AM, Manyonda IT. Treating symptomatic uterine fibroids with myomectomy: current practice and views of UK consultants. *Gynecol Surg*. 2017;14(1):11. DOI: 10.1186/s10397-017-1014-4.

363 Sohn GS, Cho S, Kim YM, Cho CH, Kim MR, Lee SR. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):192–201. DOI: 10.5468/ogs.2018.61.2.192.

364 Soliman AM, Yang H, Du EX, et al. The direct and indirect costs for uterine fibroids: a systematic review of literature between 2000 and 2013. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):141–60.

365 Solís-Calero C, Ortega-Castro J, Frau J, et al. Nonenzymatic reactions above phospholipid surfaces of biological membranes: reactivity of phospholipids and their oxidation derivatives. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:319505.

366 Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int J Fertil Steril*. 2016;9(4):424–35. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599.

367 Sridhar D, Kohi MP. Updates on MR-guided focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *Intervent Radiol.* 2018;35 (1):17–22. DOI: 10.1055/s-0038-1636516.

368 Stępniaak A, Czuczwar P. 3D Power Doppler vascular indices as a novel technique in assessing the outcome of minimally invasive techniques in uterine fibroids treatment. *Prz Menopauzalny.* 2017;16 (4):118–21. DOI: 10.5114/pm.2017.72755.

369 Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2:16043.

370 Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016;23 (2):164–85.

371 Styer AK, Rueda BR. The epidemiology and genetics of uterine leiomyoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:3–6.

372 Tak YJ, Lee SY, Park SK, Kim YJ, Lee JG, Jeong DW, et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. *Medicine.* 2016;95 (46):e5325. DOI: 10.1097/MD.0000000000005325.

373 Tamura H, Takasaki A, Taketani T, et al. Melatonin and female reproduction. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 201;40:1–11.

374 Taylor DK, Leppter PC. Treatment for uterine fibroids: searching for effective drug therapies. *Drug discovery today: Therapeutic Strategis.* 2012,9 (1): 41–49.

375 Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Missmer A. Reproductive characteristics and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2010;94 (7):2703–7.

376 Tinelli A, Malvasi A, Cavallotti C, et al. The management of fibroids based on immunohistochemical studies of their pseudocapsules. *Expert Opin Ther Targets.* 2011;15 (11):1241–7.

377 Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2019;120:108700. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.108700.

378 Vicetti MRD, Chivukula M, Krishnamurti U, Amortegui AJ, Kant JA, Sweet RL, et al. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract*. 2011 Nov 15;207 (11):680–5. DOI: 10.1016/j.prp.2011.08.007.

379 Vilos GA, Allaire C, Philippe-Yves Laberge Ph. Y, Leyland N. The management of uterine leiomyomas. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015; 37 (2): 157–78.

380. Vu KN, Fast AM, Shaffer RK, Rosenberg J, Dababou S, Marrocchio C, et al. Evaluation of the routine use of pelvic MRI in women presenting with symptomatic uterine fibroids: When is pelvic MRI useful? *J Magn Reson Imaging*. 2019;49 (7):e271–81. DOI: 10.1002/jmri.26620.

381. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95 (3):1095–104.

382. Wang T, Tang H, Xie Z, Deng S. Robotic-assisted vs laparoscopic and abdominal myomectomy for treatment of uterine fibroids: a meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2018;27 (5):249–64.

383. Wang Y, Wang ZB, Xu YH. Efficacy, efficiency, and safety of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for ablation of uterine fibroids: comparison with ultrasound-guided method. *Korean J Radiol*. 2018;19 (4):724–32. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.4.724.

384. Williams ARW, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, Ulipristal Acetate. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;6 (31):556–69.

385. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids-from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59 (1):2.

386. Woodhead N, Pounds R, Irani S, Pradhan P. Ulipristal acetate for uterine fibroids: 2 years of real world experience in a UK hospital. *J Obstet Gynaecol*. 2018;38 (6):813–7.

387. Wu JL, Segars JH. Is vitamin D the answer for prevention of uterine fibroids? *Fertil Steril*. 2015;104:3:559–60.

388. Xuan J, Deng G, Liu R, Chen X, Zheng Y. Analysis of medication data of women with uterine fibroids based on data mining technology. *J Infect Public Health.* 2020;13 (10):1513–16. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.07.017.
389. Yelnik CM, Kozora E, Appenzeller S. Non-stroke Central Neurologic Manifestations in Antiphospholipid Syndrome. *Curr Rheumatol Rep.*2016;18 (2):11. 96.
390. Yn P, Ono M, Moravek MB, et al. Human uterine leiomyoma stem/progenitor cells expressing CD34 and CD49b initiate tumors in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100 (4):601–6.
391. Yoshino O, Nishii O, Osuga Y, Asada H, Okuda S, Orisaka M, et al. Myomectomy decreases abnormal uterine peristalsis and increases pregnancy rate. *J Minim Invasive Gynecol.* 2012;19 (1):63–7.
392. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged  $\leq 38$  years. *Aust N Z J Obstet Gynecol.*2012;52: 270–6.
393. Zaporozhan VM, Fetesku SA, Marichereda VG. Analysis of the functional state of dendritic cells CD56+, CD83 +, CD1A+ and markers of apoptosis BCL2, CVC in hyperplasia of endometrium. *J Health Sci.* 2014;8 (4):131–8.
394. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66–73. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001.
395. Zhang Y, Hua KQ. Patients' age, myoma size, myoma location, and interval between myomectomy and pregnancy may influence the pregnancy rate and live birth rate after myomectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2014;24 (2):95–9.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Литвак ОО. Влияние дисфункций щитовидной железы на состояние репродуктивной системы женщин. Здоровье женщины. 2011;3(59):201-7.
2. Литвак ЕО. Сравнительные аспекты генитальной патологии у женщин с аутоиммунным тиреоидитом. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 2):75-80.
3. Литвак ОО. Особливості функціонального стану щитоподібної залози при патології ендометрія в пременопаузальний період. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 3):124-31.
4. Литвак ЕО. Репродуктивные аспекты у женщин с лейомиомой матки и экстрагенитальной патологией. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;20(кн. 4, ч. 4):195-202.
5. Литвак ЕО. Влияние аутоиммунного тиреоидита на гинекологическую заболеваемость женщин репродуктивного возраста. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2012;23:196-203.
6. Литвак ЕО. Особенности репродуктивной функции женщин с лейомиомой матки после консервативно-пластических операций. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики: зб. наук. праць. Київ-Луганськ, 2012;24:53-61.
7. Литвак ОО. Профілактика рецидиву гіперпластичних процесів ендометрію у жінок з доброякісною патологією щитоподібної залози в перименопаузі. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2011;21(кн. 5, ч. 1):191-8.
8. Литвак ОО, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Хабрат АБ, Гирявенко ОЯ, Черпак БД. Стан репродуктивного здоров'я жінок із доброякісною тиреоїдною патологією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012;3(40):74-5.
9. Литвак ОО, ЮзвенкоТЮ, Хабрат БВ, Лисенко БМ, Гирявенко ОЯ. Клініко-діагностичні аспекти порушення репродуктивного здоров'я жінок, які

мешкають в йододефіцитних районах. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2013;1(42):59-62 *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, формулювання висновків, підготовку статті до друку)*.

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

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

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

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

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

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

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

17. Курик ЕГ, Литвак ЕО, Хабрат БВ, Лысенко БМ. Иммуногистохимическая характеристика миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки

после лечения улипристала ацетатом. Морфология. 2015;3:42-7 (*Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, виконано статистичну обробку результатів лабораторних досліджень, підготовлено статтю до друку*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

31. Литвак ОО. Вплив медикаментозної корекції на морфологічні зміни лейоміоми матки. Здоров'я жінки. 2019;1:101-5.

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

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

34. Литвак ОО. Відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-



практ. семінару з міжнар. участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, Львів). 2014;23(кн. 6, ч. 1):339-40.

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

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

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

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

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

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

41. Литвак ОО. Оптимізація тактики зниження репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки: тези матеріалів науково-практичного семінару із

міжнародною участю «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» 14 вересня 2017 року, м. Київ. Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика: тези матер. наук.-практ. семінару у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.10.2017, Київ). 2017;28(2):154.

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

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- науково-практичному симпозиумі з міжнародною участю «Актуальные вопросы здоровья матери, плода и новорожденного» (16-17.05.2013, Вінниця), тема «Лейоміома матки та тироїдна патологія: діагностика та тактика лікування» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, Львів), тема «» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (20.03.2014, Львів), тема «Відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (12.11.2014, Київ), тема «Питання відновлення менструальної функції після консервативної міомектомії» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (14.05.2015, Київ), тема «Особливості оперативного лікування лейоміоми матки у жінок з безпліддям» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю «Здоров'я матері, плода та новонародженого в Україні» (21.10.2014, Київ), тема «Оптимізація лікування безпліддя у жінок з міомою матки» (доповідь; тези);

- научно-практической дистанционной конференции студентов и молодых ученых «Иновации в медицине и фармации-2015» (16-17.04.2015, Минск), тема «Морфологическое исследование миоматозной ткани у пациенток с лейомиомой матки после лечения улипристал ацетатом» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ–Черкаси–Чернігів–Кіровоград), тема «Тактика лікування безпліддя у жінок з субмукозною міомою матки» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.04.2016, Київ–Черкаси–Чернігів–Кіровоград), тема «Відновлення репродуктивної функції жінок шляхом оптимізації консервативної міомектомії» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (20.10.2017, Київ), тема «Оптимізація тактики зниження репродуктивних втрат у жінок з лейоміомою матки» (доповідь; тези);

- науково-практичному семінарі з міжнародною участю у форматі телемосту «Міжнародні та вітчизняні стандарти надання гінекологічної допомоги» (29.11.2017, Київ–Харків–Полтава–Суми), тема «Модифікація консервативної міомектомії у жінок з безпліддям» (доповідь; тези).