

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

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ГАЙДУК АНАСТАСІЯ ДМИТРІВНА**

УДК 618.177-089.888.11:618.14-002.2-071.1-08-035

ДИСЕРТАЦІЯ  
**ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА У ЖІНОК З ХРОНІЧНИМ  
ЕНДОМЕТРИТОМ В АНАМНЕЗІ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ПРОГРАМ  
ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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



А. Д. Гайдук

Науковий керівник: Романенко Тамара Григорівна, доктор медичних наук,  
професор

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

Гайдук А. Д. Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; 2023.

Дисертацію присвячено підвищенню ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям в анамнезі, на тлі хронічного ендометриту, шляхом розробки та впровадження ефективної системи прегравідарних лікувально-діагностичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання: провести клініко-статистичний аналіз особливостей соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок при повторних невдалих спробах ДРТ та визначити значимі медико-соціальні фактори в формуванні хронічного ендометриту та фактори ризику репродуктивних невдач; визначити профіль мікробіоти піхви, цервікального каналу та ендометрія при хронічному ендометриті у пацієнок з невдалими спробами ДРТ в анамнезі; визначити діагностичну цінність клініко-анамнестичних та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження органів малого таза, гістероскопія, морфологічне та імуногістохімічне дослідження) для оцінки стану ендометрія при плануванні вагітності; розширити уяву про патогенез хронічного ендометриту у жінок з невдалими спробами ДРТ в анамнезі та визначити критерії об'єктивної підготовки до вагітності; розробити та впровадити систему лікувально-профілактичних заходів по прегравідарній підготовці та веденню гестаційного періоду у жінок в програмах ДРТ, на тлі хронічного ендометриту в анамнезі, та довести її ефективність.

Дослідження проведено на базі МЦ ТОВ «Ісіда – IVF» та клінічної бази кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у КНП КОР «Київському обласному перинатальному центрі». Дослідження проведено в три етапи, до дослідження залучено 285 жінок, які планували вагітність протягом 2019-2022 років.

На першому етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 127 жінок у віці до 45 років з двома і більше неефективними спробами ДРТ в анамнезі (I група). Контрольну групу (КГ) склали 50 здорових жінок без репродуктивних порушень.

На другому етапі проспективного дослідження залучено 110 жінок репродуктивного віку з хронічним ендометритом і повторними невдалими спробами ДРТ (55 жінок із прегравідарною підготовкою згідно нашому алгоритму – II група; 55 жінок без прегравідарної підготовки згідно нашого алгоритму – III група), до контрольної групи (КГ) – 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності. II група пацієнток готували до ДРТ відповідно до наказу МОЗ України № 787 від 09.09.2013 «Про затвердження порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні» та наказу Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони репродуктивного здоров'я в Україні».

На третьому етапі проспективного дослідження, після проведеної комплексної оцінки (мікробіологічної, ультразвукової, гістероскопічної, імуногістохімічної) стану ендометрія жінкам II групи проведена комплексна прегравідарна підготовка (удосконалена автором) перед циклами ДРТ. Для відновлення рецептивності та адекватної трансформації ендометрія використано індивідуалізовану гормональну терапію в циклічному режимі з урахуванням виявлених макротипів ХЕ. При товщині ендометрія понад 8 мм призначено препарати прогестерону та визначено дату перенесення ембріонів у порожнину матки. Перенесення ембріонів проведено всім пацієнткам, середня

кількість ембріонів на перенесення в порожнину матки становила  $1,62 \pm 0,13$ , товщина ендометрія –  $9,6 \pm 0,4$  мм. Передтрансферну підтримку проведено з моменту досягнення товщини ендометрія понад 8 мм, але не раніше 7 діб після призначення естрогенів, та продовжено (після перенесення ембріонів у порожнину матки) мікронізованим прогестероном інтравагінально у дозі 600 мг на добу протягом 14 діб.

На третьому етапі дослідження для оцінки ефективності застосування прегравідарної підготовки у вагітних II групи нами проведено спостереження за перебігом вагітності, пологів та станом новонароджених у цій групі жінок.

Результати першого етапу дослідження показали, що ризик розвитку репродуктивних невдач у жінок з безпліддям на тлі хронічного ендометриту (ХЕ) визначається: достовірно високою частотою позаматкової вагітності – одноразово вона спостерігалась у 35 пацієток (27,5%), двократно – у 17 (13,4)%, трикратно – 2 (1,6%) ( $p_{1,2} < 0,001$ ); запальних захворювань придатків матки – 47,2% та ендометрію 41,7% ( $p_{1,2} < 0,01$ ); інфекцій, що передаються статевим шляхом, дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту (67,7%,  $p_{1,2} > 0,05$ ; в 1,5 рази частіше реєстрували бактеріальний вагіноз – 28,4%,  $p_{1,2} < 0,05$ ); всіх видів хірургічних втручань на органах малого таза та черевної порожнини (лапароскопії у 59,8%, лапаротомії – у 62,2%, при цьому у кожної п'ятої жінки – 25,4% операції виконані повторно). Багатофакторний аналіз показав, що найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах є гострий післяабортний ендометрит  $VP=1,439$ ,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був зумовлений ускладненнями апендектомії –  $VP=1,430$ ;  $p=0,084$ . Аналіз репродуктивних невдач як фактору ризику ХЕ у жінок I групи показав значущий відносний ризик: при передчасних пологах в анамнезі –  $VP=1,44$ ,  $p=0,039$ ; при повторних артифіціальних абортах  $VP=1,5$ ,  $p < 0,001$ ; при самовільному викидні  $VP=1,572$ ,  $p=0,001$ . Більш високий відносний ризик розвитку ХЕ спостерігався при вагітності, що припинила свій розвиток –  $VP=1,597$ ,  $p=0,001$ .

Другий етап дослідження продемонстрував, що при хронічному ендометриті є високий рівень дисбіотичних змін, які поєднуються з високими показниками обсіменіння умовно-патогенною флорою: нормобіоценоз – 21,8 проти 75,0%,  $p < 0,05$ ; превалювання умовно-патогенної мікрофлори з вираженими персистентними характеристиками та реалізацією в бактеріальний вагіноз (38,2 і 29,1% проти 5,0 і 12,5%,  $p < 0,05$ ); кольпіт та ендocerвіцит – достовірно частіше (52,0 проти 7,5%,  $p < 0,05$ ); відхилення значень від нормативних показників (рН 4,5-5,0) відзначено у переважній більшості пацієток II групи з ХЕ – 78,2 проти 30,0%,  $p < 0,05$ ). Мікробіоти цервікального каналу та ендометрія при запальних процесах ендометрія характеризувалися переважанням облигатно-анаеробних мікроорганізмів у вигляді асоціацій з вірусною інфекцією, значно частіше, більш ніж в 2 рази, виявились в ендocerвіксі в порівнянні з ендометрієм. При проведенні культурального дослідження вмісту порожнини матки в 41 (74,5%) спостереженні було виявлено к було виявлено, що превалює персистуюча урогенітальна інфекція.

Ультразвукове дослідження в групах дослідження показало, що тонкий ендометрій відмічався в 16,3% пацієток II групи проти 30,9% ( $p_{1,2} < 0,05$ ); при гіперпластичному макротипі ХЕ в обох групах переважали поліпи ендометрію, які у 2,5 рази частіше спостерігалися в пацієток III групи – 9,6 проти 3,6% у жінок II групи ( $p_{1,2} < 0,05$ ), при гіпопластичному макротипі ХЕ тонкий ендометрій у 2 рази частіше спостерігався у III групі; у кожній другій пацієнтки відзначалося зниження максимальної швидкості кровотоку у правій та лівій маткових артеріях порівняно з контрольною групою ( $p_{1,2} < 0,001$ ,  $p_{1,3} < 0,00$ ),  $p_{2,3} < 0,001$ ); у 25,0% пацієток у когортах II і III груп із ХЕ значення IR – 0,70/0,78 і 0,70/0,69 та RI 2,20 і 2,39 проти 2,81 відповідно ( $p_{1,3} < 0,001$ ,  $p_{2,3} < 0,001$ ) характеризували зниження маткової гемодинаміки. Специфічність методу становила 96,6%, чутливість – 55,2%, загальна точність методу – 68,2%.

При гістероскопічному дослідженні в досліджуваних групах за сукупністю гістероскопічних ознак діагноз «хронічний ендометрит» був правомірний

в 85,7% пацієток II групи та у 85,1% пацієток III групи, нормальна гістероскопічна картина відмічена у 14,3 та 14,9% жінок відповідно. При візуалізації порожнини матки виявлено варіанти макротипів: гіперпластичний, гіпопластичний, без ознак гіпер- і гіпоплазії; у II групі гіперпластичний макротип ХЕ зустрічався у 39,3% (11) проти 25,9% (7) серед пацієнтів III групи ( $p < 0,05$ ); гіпопластичний макротип ХЕ в досліджених групах спостерігався у 21,4% (6) та 18,5% (5) відповідно ( $p > 0,05$ ); ХЕ без ознак гіпер- та гіпоплазії становив 39,2% (11) серед пацієток II групи та 44,4% (15) у III групі ( $p < 0,05$ ). Специфічність методу склала 33,3%, чутливість – 91,1%, загальна точність методу – 89,4%.

Імуноморфологічне дослідження ендометрію у досліджуваних пацієток показує, що запальні зміни в тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5-7-й день менструального циклу – наявність плазматичних клітин, фіброз стромы, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону у секреторній фазі менструального циклу, з найбільш значущими проявами – зниження рівня рецепторів прогестерону.

Третій етап дослідження: розроблена та впроваджена прегравідарна підготовка довела свою клінічну ефективність: в II групі частота настання вагітності 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок),  $p < 0,05$ ; кількість новонароджених дітей склала 50,9 проти 36,3%,  $p < 0,05$ ; достовірно менше відзначалися такі ускладнення, як загроза переривання (15,3 проти 31,6%,  $p < 0,05$ ), загроза передчасних пологів (24,0 проти 52,9%,  $p < 0,001$ ) плацентарна дисфункція (15,3 проти 35,3%,  $p < 0,05$ ), прееклампсія (8,0 проти 17,6%,  $p < 0,05$ ); синдром затримки росту плода (4,0 проти 23,5%,  $p < 0,05$ ), у більшості спостережень народились доношені діти (92,0 проти 70,0%,  $p < 0,05$ ), у II групі новонароджених не спостерігалось випадків перинатальної смертності.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, хронічний ендометрит, неефективні спроби запліднення, репродуктивне здоров'я, прегравідарна підготовка, вагітність.

## ANNOTATION

Haiduk A.D. Pregravid preparation in women with chronic endometritis in anamnesis before using assisted reproductive technology programs. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to increasing the effectiveness of the restoration of reproductive function in the programs of assisted reproductive technologies in women with a history of infertility against the background of chronic endometritis, through the development and implementation of an effective system of pre-gravid medical and diagnostic measures. To solve the set goal, the following tasks were defined: to conduct a clinical and statistical analysis of the features of somatic and reproductive history in women with repeated unsuccessful attempts at ART and to determine significant medical and social factors in the formation of chronic endometritis and risk factors for reproductive failure; determine the profile of the vaginal microbiota, cervical canal and endometrium in chronic endometritis in patients with a history of unsuccessful ART attempts; to determine the diagnostic value of clinical and anamnestic and instrumental research methods (ultrasound examination of the pelvic organs, hysteroscopy, morphological and immunohistochemical examination) to assess the state of the endometrium during pregnancy planning; to expand the understanding of the pathogenesis of chronic endometritis in women with a history of unsuccessful ART attempts and to determine the criteria for objective preparation for pregnancy; to develop and implement a system of medical and preventive measures for pre-gravid preparation and management of the gestational period in women in ART programs, against the background of chronic endometritis in the anamnesis, and to prove its effectiveness.

The study was conducted on the basis of the Medical Center of LLC "ISIDA – IVF" and on the basis of the clinical base of the Department of Obstetrics and

Gynecology No. 1 of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine at Kyiv Regional Perinatal Center. The research was conducted in three stages, 285 women who planned pregnancy during 2019-2022 were involved in the research.

At the first stage of the retrospective study, a clinical and statistical analysis of the outpatient charts of 127 women under the age of 45 with two or more ineffective ART attempts in the anamnesis was performed (group 1). The control group (CG) consisted of 50 healthy women without reproductive disorders.

At the second stage of the prospective study, 110 women of reproductive age with chronic endometritis and repeated unsuccessful ART attempts (55 women with pre-gravid preparation according to our algorithm – II group; 55 women without pre-gravid preparation according to our algorithm – III group) were included in the control group (CG). – 40 women of reproductive age without impaired fertility. The II group of patients was prepared for ART in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 787 dated 09.09.2013 «On approval of the procedure for the use of assisted reproductive technologies in Ukraine» and the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 29.11.2013 No. 1030/102 «On improving the family planning system and protection of reproductive health in Ukraine»'.

At the third stage of the prospective study, after a comprehensive assessment (microbiological, ultrasound, hysteroscopic, immunohistochemical) of the state of the endometrium, women of the II group underwent comprehensive pre-pregnancy preparation (developed by the author) before ART cycles. To restore receptivity and adequate transformation of the endometrium, individualized hormonal therapy were used in a cyclical mode, taking into account the identified macrotypes of chronic endometritis. If the thickness of the endometrium is more than 8 mm, progesterone preparations are prescribed and the date of embryo transfer into the uterine cavity is determined. Embryo transfer was carried out in all patients, the average number of embryos for transfer into the uterine cavity was  $1.62 \pm 0.13$ , the thickness of the



endometrium was  $9.6 \pm 0.4$  mm. Pre-transfer preparation was carried out from the moment the endometrial thickness reached more than 8 mm, but no earlier than 7 days after the appointment of estrogens, and continued (after the transfer of embryos into the uterine cavity) with micronized progesterone intravaginal at a dose of 600 mg per day for 14 days.

At the third stage of the study to evaluate the effectiveness of the use of pre-gravid preparation in pregnant women of the II group, we observed the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in this group of women.

The results of the first stage of the study showed that the risk of developing reproductive failure in women with infertility against the background of chronic endometritis (CE) is determined by: a significantly high frequency of ectopic pregnancy: it was observed once in 35 patients (27.5%), twice – in 17 (13.4)%, triple – 2 (1.6% ( $p_{1.2} < 0.001$ ); inflammatory diseases of the uterine appendages – 47.2% and endometrium 41.7%,  $p_{1.2} < 0.01$ ; sexually transmitted diseases, dysbiosis and inflammatory diseases of the lower parts of the genital tract (67.7%,  $p_{1.2} > 0.05$ , 1.5 times more often bacterial vaginosis was registered – 28.4%,  $p_{1.2} < 0.05$ ); all types surgical interventions on the organs of the small pelvis and abdominal cavity (laparoscopy in 59.8%, laparotomy in 62.2%, while every fifth woman – 25.4% of operations were performed repeatedly). Multivariate analysis showed that the most significant the risk factors of chronic endometritis in the studied groups are acute post-abortion endometritis RR (relative risk) = 1.439,  $p = 0.029$  and postoperative peritonitis, which was due to complications of the appendectomy – RR = 1.430,  $p = 0.084$ .

The analysis of reproductive failure as a risk factor for chronic endometritis in women of the 1st group showed a significant relative risk: with a history of premature birth, RR = 1.44,  $p = 0.039$ , with repeated artificial abortions, RR = 1.5,  $p < 0.001$ , spontaneous abortions – RR = 1.572,  $p = 0.001$ . A higher relative risk of the development of chronic endometritis was observed in pregnancy that stopped its development – RR = 1.597,  $p = 0.001$ .

The second stage of the study demonstrated that in chronic endometritis there is a high level of dysbiotic changes, which are combined with high rates of insemination by conditionally pathogenic flora: normobiocenosis – 21.8% versus 75.0%,  $p < 0.05$ ; prevalence of conditionally pathogenic microflora with pronounced persistent characteristics and realization in bacterial vaginosis (38.2% and 29.1% versus 5.0% and 12.5%,  $p < 0.05$ ); colpitis and endocervicitis are significantly more common (52.0% vs. 7.5%,  $p < 0.05$ ); deviation of the values from the normative indicators (pH 4.5-5.0) was noted in the vast majority of patients of II groups with chronic endometritis – 78.2% vs. 30.0%,  $p < 0.05$ ). Microbiotopes of the cervical canal and endometrium during inflammatory processes of the endometrium are characterized by the predominance of obligate anaerobic microorganisms in the form of associations with viral infection, which were significantly more often, more than 2 times, found in the endocervix compared to the endometrium. When performing a culture study of the contents of the uterine cavity in 41 (74.5%) observations, it was found that a persistent urogenital infection prevails.

Ultrasound examination in the study groups showed that thin endometrium was noted in 16.3% of patients of the II group against 30.9% ( $p_{1.2} < 0.05$ ); with the hyperplastic macrotype of chronic endometritis, endometrial polyps prevailed in both groups, which were 2.5 times more frequent in patients of the III group – 9.6% versus 3.6% in women of the II group ( $p_{1.2} < 0.05$ ), with the hypoplastic macrotype of chronic endometritis thin endometrium was observed 2 times more often in group III; in every 2 patients there was a decrease in the maximum velocity of blood flow in the right and left uterine arteries compared to the control group ( $p_{1.2} < 0.001$ ,  $p_{1.3} < 0.00$ ),  $p_{2.3} < 0.001$ ); in 25.0% of patients in cohorts II and III groups with chronic endometritis values of IR – 0.70/0.78 and 0.70/0.69 and PI 2.20 and 2.39 versus 2.81, respectively ( $p_{1.3} < 0.001$ ,  $p_{2.3} < 0.001$ ) characterized a decrease in uterine hemodynamics. The specificity of the method was 96.6%, the sensitivity – 55.2%, the overall accuracy of the method – 68.2%.

During the hysteroscopic examination in the studied groups, according to the totality of hysteroscopic signs, the diagnosis of chronic endometritis was justified in

85.7% of patients of the II group and in 85.1% of the patients of the III group, a normal hysteroscopic picture was noted in 14.3% and 14.9% of women, respectively. During visualization of the uterine cavity, variants of macrotypes were revealed: hyperplastic, hypoplastic, without signs of hyper- and hypoplasia: in the II group, the hyperplastic macrotype of chronic endometritis occurred in 39.3% (11) against 25.9% (7) among the patients of the III group ( $p < 0.05$ ); hypoplastic macrotype of chronic endometritis in the studied groups was observed in 21.4% (6) and 18.5% (5), respectively ( $p > 0.05$ ); chronic endometritis without signs of hyper- and hypoplasia was 39.2% (11) among patients of the II group and 44.4% (15) in the III group ( $p < 0.05$ ). The specificity of the method was 33.3%, the sensitivity – 91.1%, the overall accuracy of the method – 89.4%.

Immunomorphological examination of the endometrium in the studied patients shows that inflammatory changes in the tissues have clear morphological criteria, which are most pronounced on the 5-7th day of the menstrual cycle – the presence of plasma cells, stroma fibrosis, sclerosis of the vessel walls, a decrease in the level of estrogen and progesterone receptors in the secretory phase of the menstrual cycle, with the most significant manifestations – a decrease in the level of progesterone receptors.

The III stage of the study: the developed and implemented pre-pregnancy preparation proved its clinical effectiveness: in the II group, the frequency of pregnancy was 47.2% (26 women) versus 34.5% (19 women),  $p < 0.05$ ; the number of newborns was 50.9% against 36.3%  $p < 0.05$ ; such complications as: threat of termination (15.3% vs. 31.6%,  $p < 0.05$ ), threat of premature birth (24.0% vs. 52.9%,  $p < 0.001$ ), placental dysfunction (15, 3% versus 35.3%,  $p < 0.05$ ), preeclampsia (8.0% versus 17.6%,  $p < 0.05$ ); fetal growth retardation syndrome (4.0% vs. 23.5%,  $p < 0.05$ ), in the majority of observations full-term children were born (92.0% vs. 70.0%,  $p < 0.05$ ), in the II group of newborns no cases of perinatal mortality were observed.

**Keywords:** assisted reproductive technologies, chronic endometritis, unsuccessful fertilization attempts, reproductive health, pre-pregnancy preparation, pregnancy.

**Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію  
результатів дисертації**

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

1. Гайдук АД, Романенко ТГ, Есип НВ. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд. Здоров'я жінки. 2020;3(149):57-63. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

2. Гайдук АД. Мікробіоти піхви, каналу шийки матки та порожнини матки при хронічному ендометриті. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1(3):64-71.

3. Гайдук АД, Турбаніст СВ. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1(157):19-25. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

4. Romanenko TH, Haiduk AD, Turbanist SV. A statistical analysis of women's reproductive health characteristics after ineffective reattempts. Wiad Lek. 2021;74(4):940-7. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

5. Гайдук АД, Романенко ТГ. Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;1(158): 4-7. DOI: 10.15574/HW.2022.158.4. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

6. Романенко ТГ, Гайдук АД. Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3(58):27-33. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262368> *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

7. Гайдук АД. Ефективність прегравідарної підготовки в пацієток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного

ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;4(161):8-14. DOI: 10.15574/HW.2022.161.8

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Гайдук А.Д. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та Наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії; 2022 Жовт 27-28; Київ. Київ: ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України»; 2022, с. 7-8.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ .....	16
ВСТУП .....	17
<b>РОЗДІЛ 1</b>	
<b>СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ.....</b>	
1.1 Основні аспекти етіології та пєтогенезу хронічного ендометриту.....	27
1.2 Сучасні критерії діагностики хронічного ендометриту.....	35
1.3 Лікування хронічного ендометриту в рамках програм допоміжних репродуктивних технологій .....	40
<b>РОЗДІЛ 2</b>	
<b>МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....</b>	
2.1 Матеріали дослідження .....	43
2.2 Методи дослідження.....	48
2.2.1 Клінічні методи дослідження .....	48
2.2.2 Мікробіологічні методи дослідження.....	48
2.2.3 Ультразвукові методи дослідження.....	49
2.2.4 Ендоскопічні методи дослідження.....	49
2.2.5 Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження.....	50
2.2.6 Статистичні методи дослідження.....	51
<b>РОЗДІЛ 3</b>	
<b>ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПРИ ПОВТОРНИХ НЕВДАЛИХ СПРОБАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ .....</b>	
	52
<b>РОЗДІЛ 4</b>	
<b>ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ПАЦІЄНТОК З НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДРТ В АНАМНЕЗІ .....</b>	
4.1 Профіль мікробіоти піхви, цервікального каналу та ендометрія у обстежених жінок.....	68

4.2 Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту .....	74	
4.3 Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту.....	79	
4.4 Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб ДРТ.....	84	
РОЗДІЛ 5		
ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ В ПАЦІЄНТОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ .....		95
РОЗДІЛ 6		
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	106	
ВИСНОВКИ.....	127	
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	130	
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	132	
ДОДАТКИ.....	154	

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

БВ – бактеріальний вагіноз

ВР – відносний ризик

ДІ – довірчий інтервал

ДХ ДА – дихоріальна діамніотична

ДРТ – допоміжні репродуктивні технології

ЗРП – затримка росту плода

ЗІВ – запліднення *in vitro*

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІЦН – істміко-цервікальна недостатність

МА – маткова артерія

МЦ – менструальний цикл

ПП – передчасні пологи

ХЕ – хронічний ендометрит

УЗД – ультразвукове дослідження

CD 138 – трансмембранний протеоглікан сульфату гепарину

ІR – індекс резистентності

PI – пульсаційний індекс

PgR – рецептори прогестерона

ER – рецептори естрогенів

H-score – рівень експресії рецепторів



## ВСТУП

**Актуальність теми.** Програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) вирішили проблему інфертильності шлюбів, дозволили досягти успіху значній кількості подружніх пар, приречених на бездітність. ДРТ досягли значного прогресу, включаючи вдосконалені засоби культивування *in vitro*, оновлені критерії відбору ембріонів і розширення культивування до бластоцист, що призводить до досягнення показників вагітності до 66% у вибраних пацієнток. Однак багато факторів, пов'язаних з імплантацією, ще не повністю вивчені, і здається, що ендометрій відіграє набагато більшу роль, ніж інші визнані фактори [1-3].

Ендометрій – це унікальна тканина, яка щомісяця зазнає циклічних змін, що призводять до менструації, проліферації, секреції та децидуалізації під впливом яєчникових стероїдів. Хронічний ендометрит (ХЕ) визначається як локалізоване запалення слизової оболонки ендометрію, що характеризується наявністю набряку, збільшенням щільності стромальних клітин, дисоційованим дозріванням між епітеліальними клітинами та фібробластами строми, а також наявністю інфільтрату плазматичних клітин у стромі. Ці зміни на рівні мікрооточення ендометрію можуть впливати на його сприйнятливність. ХЕ часто має безсимптомний перебіг або проявляється неспецифічними клінічними симптомами, такими як тазовий біль, аномальна маткова кровотеча, диспареунія, виділення з піхви, вагініт, рецидивуючий цистит і незначний шлунково-кишковий дискомфорт. Неспецифічність симптомів і важливість виконання біопсії ендометрію для підтвердження діагнозу ускладнює оцінку поширеності цього стану [4-9].

Поширеність ХЕ (за даними біопсії) становить 10-11% у загальній популяції, 3-10% пацієнток з аномальною матковою кровотечею та до 72% жінок з підозрою на запальне захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) через інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Що стосується безплідних пацієнток, поширеність сильно варіює залежно від методу біопсії,

що використовується та досліджуваної популяції. У проспективному дослідженні, опублікованому Cicinelli, у загальній кількості 2190 діагностичних гістероскопій за різними показаннями, виявили поширеність 20% (438 пацієнток) з ХЕ, серед яких 37% були також безплідними. [10-12].

ХЕ може бути наслідком наявності сторонніх тіл або структурної патології ендометрію, наприклад, наявність внутрішньоматкової спіралі (ВМС), підслизової міоми, поліпів, залишків продуктів зачаття, неповного абортів або інфекційних агентів. Найчастішими інфекційними агентами є звичайні бактерії, які часто зустрічаються в сечостатевої системі, такі як *Streptococcus* (27%), *E. coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) та *Ureaplasma urealyticum* (11%). Наявність *Chlamydia trachomatis* становила лише 2,7%, а *Neisseria gonorrhoeae* практично не виявлявся як збудник ХЕ [13-20]. Ці висновки узгоджуються з результатами дослідження PEACH, які показують, що 60% жінок із ЗЗОМТ мають негонококову або хламідійну інфекцію [21].

Діагностика ХЕ є проблемою для гінеколога. Клінічні прояви ХЕ, такі як тазовий біль, виділення з піхви, диспареунія та аномальна вагінальна кровотеча, є неспецифічними, у той час як приблизно у 25% пацієнток ХЕ протікає безсимптомно. Крім того, маркери запалення периферичної крові, такі як С-реактивний білок (СРБ), лейкоцитоз, лептин та ІЛ-6, не передбачають наявності ХЕ [22].

Вплив ХЕ на імплантацію є суперечливим, хоча багато досліджень показують негативний вплив на сприйнятливість плазматичних клітин ендометрію, а також зміни IgM, IgG та IgA в генах, що кодують білки, які беруть участь у запальній відповіді, проліферації та апоптозі [22, 23].

Вирішенням проблеми прегравідарної підготовки та реабілітації жінок із репродуктивними невдачами займається багато дослідників. Доведено, що втручання в порожнину матки призводять до деструктивних змін імунотентних клітин тканин ендометрія та провокують розвиток хронічного аутоімунного процесу. Існує поняття рецептивності ендометрія, яку визначають як

комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими тимчасовими та просторовими константами, що характеризують здатність ендометрія до імплантації та виношування вагітності. Однак немає єдиного чіткого погляду на патогенез хронічного ендометриту (ХЕ), механізми формування і взаємозв'язку різних змін ендометрія та можливість їхнього прогнозування, що перешкоджає стандартизації терапії та погіршує репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку. Аналіз літератури останніх років вказує на відсутність акцентів на необхідність комплексної реабілітації пацієнток після невдалих спроб після допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), а це, у свою чергу, створює передумови формування ХЕ [3, 4, 7, 11].

У сучасному ракурсі ХЕ не можна розглядати як класичний гнійно-запальний процес, тому в переважній більшості пацієнток терапія антибіотиками патогенетично не обґрунтована. Хронічне запалення в ендометрії пов'язане зі структурними та функціональними змінами тканини. Морфологічна перебудова покривного епітелію, залоз та стромы ендометрія може перебігати по-різному, у зв'язку з чим морфологи виділяють повну та неповну його форми. Клініцистами зроблено спроби виділення різних макротипів ХЕ з урахуванням застосовуваних діагностичних методів [24].

Об'єднувальним фактором при будь-якому варіанті ХЕ слугують мікроциркуляторні та склеротичні зміни в зоні ушкодження, які викликають ішемію тканини та активують ангиогенез. Продукція ангиогенних факторів в ендометрії прямо залежить від рівня експресії стероїдних рецепторів і біологічних ефектів стероїдних гормонів. Цей механізм забезпечує нормальне формування судин ендометрія та міометрія, як поза вагітністю, так і під час періоду гестації, а також лежить в основі ангиогенних порушень в умовах системної запальної відповіді [11, 22, 23].

Відсутність науково обґрунтованої системи ведення жінок із репродуктивними невдачами на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі ХЕ. Різностямовані імунологічні

події, що розвиваються при різних варіантах ХЕ, створюють передумови для призначення терапії, що перешкоджає відторгненню ембріона як генетично чужорідного, проте терапія, спрямована на усунення імунної дисфункції ендометрія на етапі прекоцепції, потребує диференційного підходу [3, 26-30].

Таким чином, рутинні оздоровчі заходи після настання вагітності у жінок з безпліддям на тлі ХЕ, суттєво не впливають на перинатальний результат, не підлягає сумніву, що вони мають бути патогенетично обґрунтовані та розпочаті в період прекоцепції, що відповідає сучасним постулатам стратегії перинатального ризику.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.** Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика: «Прегравідарна підготовка у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі перед проведенням програм допоміжних репродуктивних технологій», номер державної реєстрації 0120U100097, термін виконання 2019-2023 роки, автор є її виконавцем.

**Мета дослідження** – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям в анамнезі, на тлі хронічного ендометриту, шляхом розробки та впровадження ефективної системи прегравідарних лікувально-діагностичних заходів.

Для вирішення поставленої мети були визначені такі завдання.

1. Провести клініко-статистичний аналіз соматичного та репродуктивного анамнезу у жінок після ДРТ при повторних невдалих спробах і визначити значимі медико-соціальні фактори в формуванні хронічного ендометриту та фактори ризику репродуктивних невдач.

2. Визначити профіль мікробіоти піхви, цервікального каналу та ендометрія при хронічному ендометриті у пацієнток з невдалими спробами ДРТ в анамнезі.

3. Визначити діагностичну цінність клініко-анамнестичних та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження органів малого таза, гістероскопія, морфологічне та імуногістохімічне дослідження) для оцінки стану ендометрія при плануванні вагітності.

4. Розширити уяву про патогенез хронічного ендометриту у жінок з невдалими спробами ДРТ в анамнезі та визначити критерії об'єктивної підготовки до вагітності.

5. Удосконалити та впровадити систему лікувально-профілактичних заходів з прегравідарної підготовки та ведення гестаційного періоду у жінок на тлі хронічного ендометриту в анамнезі перед програмами ДРТ та довести її ефективність.

*Об'єкт дослідження* – хронічний ендометрит та невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій.

*Предмет дослідження* – особливості акушерського та соматичного анамнезу; мікробіоти піхви, цервікального каналу та порожнини матки при хронічному ендометриті; ультразвукового дослідження органів малого таза у жінок з невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту, імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій; гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту.

*Методи дослідження* – клінічні, мікробіологічні, ехографічні, гістероскопічні, морфологічні та імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна дослідження.** Вперше клініко-статистичний аналіз репродуктивного анамнезу у жінок при повторних невдалих спробах ДРТ надав можливість визначити розповсюдження хронічного ендометриту в когорті гінекологічних хворих з безпліддям і медико-соціальні фактори в формуванні хронічного ендометриту та фактори ризику репродуктивних невдач;

Вперше багатофакторний аналіз показав, що найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах є гострий післяабортний ендометрит.

метрит  $BP=1,439$ ,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був зумовлений ускладненнями апендектомії –  $BP=1,430$ ,  $p=0,084$ . Аналіз репродуктивних невдач, як фактору ризику ХЕ у жінок I групи, показав значущий відносний ризик: при передчасних пологах в анамнезі  $BP=1,44$ ,  $p=0,039$ , при повторних артифіціальних абортах  $BP=1,5$ ,  $p<0,001$ , при самовільному викидні  $BP=1,572$ ,  $p=0,001$ .

На підставі комплексних анамнестичних, клінічних, лабораторних, гістологічних та інструментальних досліджень отримано нові дані щодо особливостей структури ендометрія при хронічному ендометриті і розширило дані про патогенез цієї патології, що дозволило науково обґрунтувати, розробити та впровадити комплексну прегравідарну підготовку у пацієнок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту з урахуванням етіології запалення, тяжкості морфологічних змін, експресії рецепторів естрогенів та прогестерону в тканинах ендометрію.

Вперше визначена комплексна діагностична цінність клініко-анамнестичних та інструментальних методів дослідження (ультразвукове дослідження органів малого таза, гістероскопія, морфологічне та імуногістохімічне дослідження) для оцінки стану ендометрія при плануванні вагітності та доведена їх доцільність.

Проаналізовані особливості перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених в циклах ДРТ після проведеної прегравідарної підготовки в обстежених жінок з хронічним ендометритом в анамнезі та доведена її ефективність

**Практичне значення отриманих результатів.** Жінки з хронічним ендометритом в анамнезі і безпліддям належать до групи високого ризику щодо повторних невдалих спроб ДРТ, розвитку акушерських та перинатальних ускладнень.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику комплекс діагностично-профілактичних заходів, щодо діагностики хронічного ендометриту та

науково обґрунтована прегравідарна підготовка у цих жінок в програмах ДРТ та доведена її клінічна ефективність.

**Особистий внесок здобувача.** Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2019 по 2022 рр. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під керівництвом доктора медичних наук., професора кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика Романенко Т. Г. Спільно з науковим керівником автором було визначено основний напрямок дослідження, сформульовано його мету, задачі, способи їх виконання, а також критерії оцінки отриманих результатів. Спільно з науковим керівником автором зроблений вибір методів дослідження.

Дослідження проведено в три етапи, до дослідження залучено 237 жінок, які планували вагітність протягом 2019-2022 років. Автором проведено ретроспективний аналіз медичної документації аналіз амбулаторних карт 127 жінок у віці до 45 років з двома і більше неефективними спробами ДРТ в анамнезі; на II етапі проспективного дослідження залучено 110 жінок репродуктивного віку з хронічним ендометритом і повторними невдалими спробами ДРТ. Мікробіологічне дослідження порожнини матки та цервікального каналу, УЗД органів малого таза, гістероскопічне дослідження порожнини матки, морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію дослідженні у всіх пацієнток, які планували вагітність проведені автором самостійно. Дисертанткою розроблено, впроваджено та клінічно доведено ефективність запропонованою прегравідарної підготовки.

Автором самостійно написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки, та практичні рекомендації, виконано статистичну обробку отриманих результатів. Дисертантка приймала безпосередню участь у веденні та розродженні переважної більшості жінок. Інструментальні дослідження проводилися авторкою спільно зі співробітниками МЦ «Київський обласний перинатальний центр» та на базі МЦ ТОВ «Ісіда – IVF»

Частина публікацій у фахових журналах зроблена у співавторстві з співробітниками кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Особистий внесок дисертантки в цих наукових працях полягає в аналізі літературних даних з проблеми, розробці дизайну дослідження, обстежені пацієнток та новонароджених, зборі даних, їх аналізі та статистичній обробці, формулюванню висновків та рекомендацій, підготовці матеріалів до публікації. Отже, роль дисертантки у підготовці наукових публікацій, написаних у співавторстві є вирішальною.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на наукових конференціях Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2019-2021 рр.), на XV Міжнародному симпозиуму «Теорія та практика репродукції людини», 9-10.10.2020, м. Чернівці; науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології», 8-9.04.2021, м. Тернопіль; XVI Міжнародному симпозиуму «Теорія та практика репродукції людини», 28-29.05.2021, м. Київ; XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання», 21-22.10.2021, м. Київ; Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії», 27-28.10.2022, м. Київ.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових робіт, всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, тези доповіді на науково-практичній конференції.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 156 сторінках друкованого тексту (основний текст – 131 сторінка), складається із анотації, вступу, аналізу сучасного стану проблеми ведення пацієнток із хронічним



ендометритом, розділу, присвяченого матеріалам та методам дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 195 джерел кирилицею і латиною, та двох додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями та 10 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ХРОНІЧНИМ ЕНДОМЕТРИТОМ

Хронічний ендометрит – це патологічний процес запального генезу, якому притаманні порушення структури і функції ендометрію та переважно ранні репродуктивні втрати: самовільний викидень, вагітність, що не розвивається, безпліддя, невдалі спроби допоміжних репродуктивних технологій та ембріотрансферу, а також ускладнення вагітності та післяпологового періоду [7, 27, 31, 32].

При даному клініко-морфологічному синдромі, персистуючі в ендометрії інфекційні агенти викликають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну біотрансформацію і рецептивність слизової оболонки тіла матки. Доведено, що в запальний процес при ХЕ втягується не тільки функціональний, але й базальний (камбіальний) шар, часто уражається і міометрій [33, 34]. Виявляється порушення нормальної циклічної трансформації функціонального шару ендометрія, зміна архітектоніки тканини, а також виражені процеси склерозування та гіалінозу у запально змінених тканинах ХЕ та сприйливість до проліферативної дисгормональної поєднаної патології органів малого таза [34]. Часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в органах репродуктивної системи викликає виражені структурні зміни у тканинах, порушення трофіки, спричиняє розвиток імунопатологічних процесів, впливає на процеси апоптозу і проліферації, нормальної циклічної трансформації. В результаті хронічний запальний процес потенціює склеротичні та дистрофічні зміни в органах малого таза, негативно впливає на їх функції, в тому числі гормонпродукуючі, що у свою чергу посилює порушення репродуктивного здоров'я, знижує фертильність та погіршує якість життя жінок [33-40].

## 1.1 Основні аспекти етіології, патогенезу та клінічного перебігу хронічного ендометриту

Дані літератури про етіологію хронічного ендометриту (ХЕ) досить неоднозначні. Сучасна класифікація ХЕ – це класифікація за етіологічним фактором, яка зазнала в останнє десятиліття значних змін. За етіологічним фактором хронічний ендометрит поділяють на неспецифічний та специфічний [7, 27, 31-34].

Неспецифічний ендометрит – специфічна мікрофлора в ендометрії не виявляється. Розвивається на фоні ВМС, променевої терапії органів малого таза, при бактеріальному вагінозі, у ВІЛ-інфікованих пацієнток.

Специфічний ендометрит: хламідійні – *Chlamydia trachomatis*; вірусні – вірус простого герпесу (ВПГ), цитомегаловірус (ЦМВ), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), ентеровіруси; бактеріальні – *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Actinomyces israelis*, *Treponema pallidum*; мікоплазменні – *Mycoplasma hominis*; грибкові – *Candida*, *Blastomycosis dermatitis*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus glabratus*; протозойні – *Toxoplasma gondii*, *Schistosoma haematobium* [35-42].

У сучасних умовах хронічний ендометрит характеризується рядом особливостей: зміною етіологічної структури із збільшенням значущості умовно-патогенних мікроорганізмів, у тому числі грам-негативних бактерій та неспорутворюючих анаеробів; переважанням мікробних асоціацій, що мають більш виражені патогенні властивості, ніж монокультури; збільшенням ролі найпростіших, грибів та вірусів [43-47].

Велике значення у розвитку захворювань, відіграють переважно вірус простого герпесу (ВПГ) 2-го типу та цитомегаловірус (ЦМВ), при яких порушуються фактори місцевого та загального імунітету, цілісність поверхні епітелію, що призводить до створення сприятливих умов для розвитку інших інфекційних процесів. Багато дослідників показали, що клітини ендометрію чутливі до цитомегаловірусу, персистенція якого викликає розвиток хроніч-

ного ендометриту у не імунокомпромітованих пацієнтів, і був виявлений у 20,4% випадків [39, 48].

Особливе місце у структурі хронічного ендометриту займає герпетичне ураження тканини. Герпетичний ендометрит, як правило, виникає у жінок, які страждають на атипові або безсимптомні форми генітального герпесу і викликаний тривалою персистенцією ВПГ в ендометрії. При цьому типова форма відзначалася в 19,2% випадків, а в 80,8% відмічено атиповий або безсимптомний перебіг інфекційного процесу. Віруси рідко розглядаються як причина післяабортного та післяпологового ендометриту, однак у літературі описані випадки важких вірусних післяпологових ендометритів. Важливо відзначити, що субклінічна латентна внутрішньоматкова герпетична інфекція є важливим фактором невиношування вагітності. Клінічні симптоми при вірусному ураженні ендометрію, як правило, відсутні або виявляються не типово, що призводить до помилок у діагностиці та пізньому початку лікування. Нерідко запідозрити вірусне ураження вдається лише після відсутності клінічного ефекту від багаторазових курсів антибактеріальної терапії ендометриту [39, 48].

Об'єктом інтенсивних дискусій стала етіологічна роль мікоплазм. Мікоплазми присутні у вагінальній мікрофлорі практично у всіх жінок, проте переважна кількість видів є сапрофітами і їх виділення ще не свідчить про участь у запальному процесі. Тільки два види (*M. hominis* end *M. urealiticum*) розглядаються як можливі етіологічні агенти, але навіть для них етіологічна роль визнається за винятком усіх інших причин запалення [15, 16].

У жінок з безпліддям мікоплазми виявляються у статевому тракті у 4 рази більше, ніж у фертильних жінок. При мікробіологічному дослідженні ендометрія у жінок з хронічним ендометритом та безпліддям у 13% випадків були виявлені мікоплазми та уреаплазми. За опублікованими даними, частота хламідіозу у жінок із безпліддям становить майже 50%, а за наявності трубно-перитонеального фактора – до 75%. При висхідній інфекції типове для

хламідіозу ураження маткових труб часто супроводжується ураженням ендометрію з розвитком хронічного запального процесу. Частота детекції *Chlamydia trachomatis* в ендометрії при морфологічно верифікованому хронічному ендометриті, за даними різних авторів, варіює від 2,3 до 70,6%. Багато дослідників відзначають важливу роль безсимптомного хламідійного ендометриту у розвитку безпліддя та невдалих спроб ДРТ. Хламідіоз розглядається як фактор ризику в програмах ДРТ і вимагає, на думку авторів, обов'язкової верифікації на етапах підготовки до ДРТ. Необхідно зазначити, що в даний час відзначено тенденцію до зниження частоти хламідійних ендометритів, що, ймовірно, пов'язано з покращенням методів діагностики та адекватним використанням сучасних антихламідійних препаратів, оскільки феномен резистентності хламідій зустрічається досить рідко [43-45, 51-58, 66].

Етіологічна структура уrogenітальних інфекцій, зумовлених умовно-патогенною мікробіотою, зазвичай представлена асоціацією кількох мікроорганізмів. Провідними збудниками хронічного запального процесу в ендометрії можуть бути облигатно анаеробні мікроорганізми (бактероїди, пептострептококки) в асоціації з мікроаерофілами (мікоплазми, гарднерелли) та факультативно анаеробними мікроорганізмами (ешерокії, ентерокики). При невиношуванні вагітності хронічний ендометрит верифікується у 55,1% жінок з мікст вірусно-бактеріальною контамінацією ендометрію, у 51,8% жінок з моновірусно-бактеріальною контамінацією ендометрію та у 12,3% з чистою бактеріальною контамінацією ендометрія [22, 25, 27].

У 30% випадків і більше при гістологічно верифікованому хронічному ендометриті виявляються стерильні посіви ендометрію, що свідчить про важливу роль умовно-патогенної мікрофлори у розвитку запального процесу, а також недостатню детекцію збудників, особливо у випадках вірусної або хламідійної інвазії [8, 49, 59, 60, 79].

Ризик інфікування ендометрію різко збільшується за зміни мікробіоцинозу піхви. Причин дисбіозу піхви може бути дуже багато. Будь-який

негативний вплив на організм жінки може призвести до змін мікрофлори піхви. Мікроекологія піхви змінюється під впливом різних факторів як зовнішніх, так і внутрішніх. При порушенні мікроекології генітального тракту створюються та підтримуються умови, що призводять до зниження колонізаційної резистентності у піхві по відношенню до заселення його патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами [116, 120].

Встановлено, що при персистенції мікроорганізмів в ендометрії у 70% жінок виявлено прояви дисбіозу піхви, які виражалися різким зниженням кількості лактофлори і переважанням анаеробних та факультативно – анаеробних умовно-патогенних мікроорганізмів, що експресували ознаки, асоційовані з патогенністю (гемолітична, виражена протеолітична активність, концентрація більше  $10^5$  КУО на 1 мл досліджуваного матеріалу та ін.) і у 26,7% жінок зі стерильними посівами ендометрію. У 56% випадків на тлі бактеріального вагінозу були виділені різні представники роду *Staphylococcus* (*S. Aureus*, *S. Xylosus*, *S. Hominis*, *S. Hyicus*, *S. Lentus*, *S. Epidermidis*), у 53% виявлена колонізація бактеріями сімейства *Streptococcaceae* (*S. Aggalactiae*, *S. pyogenus*, *S. Mitis*, *S. Intermrdius*, *S. Faecium*, *S. Faecalis*). Серед грамнегативних мікроорганізмів у 38% жінок з бактеріальним вагінозом, у видовому відношенні було відзначено значну перевагу сімейства *Enterobacteriaceae* (*E. Agglomerans*, *E. Aerogenes*, *E. Coli*, *E. Ozaenae*, *K. Cryocrescens*, *H. Alvei*, *S. Odorifera*). Зазначені мікроорганізми, будучи потенційними патогенами завдяки ліпополісахариду, що входить до складу їх клітинної стінки, відіграють провідну роль у виникненні запальних захворювань жіночої репродуктивної системи [120-124].

Деякі автори відзначають зміну етіологічної структури запальних захворювань геніталій у бік частішого виявлення умовно-патогенних мікроорганізмів і різних полімікробних асоціацій [120, 121].

За даними деяких авторів, хронічний ендометрит верифікується у 40% жінок з гнійним цервіцитом та корелює з наявністю в цервікальному каналі

антигенів *C. trachomatis*, *N gonorrhoeae* та *Str. agalactiae* (групи В). Важливо відзначити, що ідентифікація збудника залишається складним завданням навіть у сучасних умовах. Майже у 70% випадків запальних захворювань органів малого таза застосування рутинних методів діагностики не дозволяє виявити етіологічний фактор, що, з одного боку, призводить до подальшого ускладнення діагностичних протоколів, а з іншого – підтверджує доцільність використання емпіричної антимікробної терапії [65-68].

Як правило, хронічний ендометрит є наслідком перенесеного після-абортного або післяпологового ендометриту, а також є одним із найчастіших ускладнень внутрішньоматкових маніпуляцій. За даними різних авторів, факторами ризику розвитку хронічного ендометриту є всі інвазивні втручання в порожнину матки (гістероскопія, вишкрібання порожнини матки, біопсія ендометрію, гістеросальпінгографія, маніпуляції в рамках ДРТ та ін.), інфекційно-запальні ускладнення вагітних (ВМС), інфекції піхви та шийки матки, бактеріальний вагіноз, стеноз шийки матки, деформації порожнини матки з порушенням циклічного відторгнення ендометрія, променева терапія в області органів малого таза, оперативні втручання на органах малого таза, відсутність або недооцінка раціональних методів профілактики хірургічних втручань на органах статеві сфери [4, 7, 11, 13].

На думку багатьох авторів, розвитку хронічного запалення в ендометрії нерідко передують субклінічні форми запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), при цьому хронічний ендометрит вважається частим результатом перенесених ЗЗОМТ.

Не виключається первинна хронізація патологічного процесу в ендометрії у пацієток з порушеннями факторів локальної резистентності на фоні вторинних імунодефіцитних станів, що виникли за рахунок рецидивуючих форм урогенітальних інфекцій. До групи ризику відносять пацієток із бактеріальним вагінозом, мікоплазмозом, ендочервіцитами вірусного походження тощо [13, 15, 25, 26].

**Патогенез хронічного ендометриту.** Найбільш сталою на сьогоднішній день є думка про виникнення хронічного запалення в результаті дисбалансу між гормональною та імунною системами організму, з одного боку, і патогенами, представниками мікробіоценозу – з іншого. На думку ряду авторів, в основі патогенезу багатьох захворювань лежить дисбаланс між факторами, що регулюють процеси проліферації клітин та ангиогенезу [33, 34].

Хронічний ендометрит – це клініко-морфологічний синдром, при якому в результаті персистуючого пошкодження ендометрію інфекційним агентом виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, що порушують циклічну біотрансформацію та рецептивність слизової оболонки тіла матки до дії статевих гормонів і неповноцінність циклічних перетворень слизової оболонки матки навіть при задовільному синтезі естрогенів та прогестерону [7, 27, 31, 32].

У патогенезі запальних захворювань геніталій переважає висхідний шлях інфікування, що підтверджується поєднанням хронічного цервіциту з ендометритом і сальпінгоофоритом, що досягає 90%. Зниження колонізаційної резистентності мікрофлори піхви призводить до порушення ферментативної, біохімічної рівноваги, регенерації полірезистентних умовно-патогенних мікроорганізмів, що створює умови для висхідного інфікування слизової оболонки матки, маткових труб і сприяє розвитку запальних захворювань органів малого таза [5,62].

Існує думка, що в матці захисну функцію виконує ендометрій, що перешкоджає проникненню мікроорганізмів завдяки періодичному відторгненню його функціонального шару. Але при ХЕ запальні зміни відбуваються у базальному шарі ендометрія [33, 34].

Вважається, що тривала і безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін у структурі тканини, що призводить до порушення проліферації та нормальної циклічної трансформації тканини [33, 34]. Необхідно відзначити, що у 30% випадків при



гістологічно верифікованому хронічному ендометриті виявляються стерильні посіви ендометрію, що свідчить про істотну роль умовно-патогенної флори у розвитку запального процесу або недостатню детекцію збудника (особливо у випадку вірусної інвазії) [48]. Особливо важливим є виявлення вірусних агентів, які нерідко викликають розвиток стертих, субклінічних варіантів захворювання і вкрай складні для лабораторної верифікації через хвилеподібну течію вірусних інфекцій. Крім цього, поступово, значення первинного збудника втрачається, і основну роль у захворюванні набувають вторинне інфікування, імунологічні розлади та порушення функції ураженого органу. У відповідь на впровадження шкідливого фактора медіаторна реакція в осередку запалення, активація нейтрофілів та макрофагів призводять до порушення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові [39, 48, 52, 56]. Слідом за цими змінами в тканинах виникають ішемія та гіпоксія, виробляються активні форми кисню та перекису водню, які запускають процес перекисного окиснення ліпідів та пошкодження клітинних мембран. Крім того, клітини запального інфільтрату інтенсивно продукують прозапальні цитокіни, фактори росту та низку інших біологічно активних речовин. Триваюча депресія локальної фібринолітичної активності під впливом прозапальних факторів посилює ангіогенез у первинних фібринозних зрощеннях, що посилює морфологічні зміни в тканинах матки, формує внутрішньоматкові синехії [26, 30, 33, 71, 72].

Судинні ендотеліальні фактори росту, впливаючи на ангіогенез, сприяють підвищенню проліферації клітин ендотелію та судинної проникності, внаслідок чого з'являються міжменструальні кров'яністі виділення та маткові кровотечі. Можливість розвитку патологічної проліферації або атрофії на тлі хронічного ендометриту визначається порушенням балансу між двома різноспрямованими процесами – проліферативною активністю та апоптозом клітин ендометрію [11, 34, 35, 69].

На відміну від гострого запалення, хронічне запалення нерідко втрачає свій біологічний сенс, тому що в даному випадку здатність тканини до знищення та елімінації ушкоджуючого фактора та повноцінної регенерації значно знижується або відсутня. Персистенція мікроорганізмів, що належать до нормальної та умовно-патогенної мікрофлори людини, пов'язана з тим, що вони мають загальні антигени з тканинними антигенами організму, тому важливе місце в патогенезі хронічного запалення займає аутоімуна агресія. В результаті індукції аутоімуних реакцій за допомогою перехресних антигенів та розвитку вторинного імунодефіциту мікроорганізми стають нечутливими до впливу імунної системи господаря, з одного боку, а з іншого, аутоантитіла руйнують не тільки пошкоджені, а й здорові тканини органу. Оскільки імунна відповідь слизової оболонки є неповноцінною, умовно-патогенна флора в порожнині матки з часом може стати провідним мікробним фактором запального процесу [11, 12, 69, 70].

Тривала і часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін у структурі та функції ендометрію, його рецепторному апараті. Дисбаланс цитокінів у свою чергу порушує синтез стероїдної сульфатази та біологічну активність естрогенів в ендометрії. В результаті в ньому порушуються процеси проліферації та циклічної трансформації. Ці зміни погіршуються порушенням ендокринної системи внаслідок патологічної аферентації у відділи центральної нервової системи, що регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникові взаємини, а також імунної та у ряді випадків – системи гемостазу. На тлі хронічного ендометриту спостерігається ослаблення експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів в епітеліальних та стромальних клітинах. Це знижує їхню чутливість до стероїдів, тому відзначається неповноцінність циклічних перетворень навіть при задовільному синтезі естрогенів і прогестерону [55-57].

Крім того, при склерозі кровоносних судин, що відбувається при тяжкій формі хронічного ендометриту, утруднюється обмін між кров'ю і тканинами,

у тому числі і проникнення гормонів до клітин ендометрію, що реагує на їх дію. Структурні зміни в ендометрії супроводжуються порушенням його функції, зокрема, продукції ендометріальних білків, що відображають повноцінність секреторних перетворень ендометрію в лютеїнову фазу циклу та необхідних для підтримки успішної вагітності: альфа-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ) – показника функціональної активності альфа-1 мікроглобуліну (ПАМГ) – показник децидуалізації ендометрію. Це ще раз свідчить про те, що у жінок на тлі хронічного ендометриту відзначається неповноцінність ендометрію [5, 57, 59, 60].

Всі ці зміни в ендометрії при ХЕ перешкоджають нормальній імплантації та плацентації і формують патологічну відповідь на вагітність, що зумовлює ранні репродуктивні втрати [1, 4, 6, 7].

За даними літератури, у 9-38% пацієток з ХЕ відсутні будь-які клінічні симптоми, і захворювання протікає субклінічно або безсимптомно [7, 9]. В даний час відмічено збільшення частоти уповільнених безсимптомних ХЕ. В цілому клінічна картина ХЕ неспецифічна, тому клінічні симптоми та морфологічна картина є однаково важливими та суттєво доповнюють один одного.

## **1.2 Сучасні критерії діагностики хронічного ендометриту**

Проблеми діагностики хронічного ендометриту пов'язані, з одного боку, з відсутністю яскравої клінічної картини, з іншого боку, з неадекватністю та непослідовністю діагностичних заходів, що призводить до відстроченого початку лікування, розвитку репродуктивних порушень, необґрунтованого багаторазового призначення антибактеріальної терапії та формування резистентів. Діагностика хронічного ендометриту включає дані анамнезу з виявленням факторів ризику, аналіз клінічних симптомів [4, 5, 7-11, 73]. Однак було показано, що на підставі оцінки лише клінічних симптомів та даних анамнезу попередній діагноз «хронічний ендометрит» був коректно постав-

лений у половині випадків (52%) до отримання результатів морфологічного дослідження ендометрію [73, 74].

**Ультразвукове дослідження.** З метою виявлення ознак запального процесу в ендометрії потрібна детальна оцінка стану М-еха: товщини ендометрію, ехоморфології та ехогенності. Дослідження доцільно проводити двічі: за 2-3 дні до початку менструації та у перші 3 дні після закінчення менструації [34, 39, 48, 52, 74, 76]. При цьому можна виявити наступні ехографічні ознаки ХЕ: потовщення ендометрію; до 0,1-0,2 см, аж до ефекту «обідка», що являють собою осередки фіброзу і кальцинозу; асиметрія товщини передньої та задньої стінок матки, збільшення матки, розширення порожнини матки; наявність у порожнині матки газу, іноді з характерним акустичним ефектом «хвоста комети»; наявність у порожнині матки вільної рідини за рахунок порушення проникності судин; зміна перехідної зони; витончення перехідної зони до 0,2 см; пристінкові та внутрішньопорожнинні синехії, що визначаються у вигляді ізо- або гіперехогенного стовпчика у порожнині матки. Картина іноді нагадує дворогу матку, правильно зорієнтуватися допомагає отримання однакової структури як при поперечному, так і при поздовжньому скануванні. На думку деяких авторів, найбільшу цінність має ехографічне дослідження у II фазу менструального циклу. У кожної другої хворої з ХЕ відзначається наявність кількох із перелічених ознак. Непрямими ознаками, що вказують на наявність запального процесу в яєчниках та матці, є порушення гемодинаміки в яєчникових та маткових артеріях. Про це свідчить збільшення систолодіастолічного коефіцієнта у зазначених судинах при доплерометричному картуванні. Порушення кровотоку в судинах матки з переважанням ушкоджень переважно на рівні базальних та спіральних артерій, а також складності візуалізації кінцевих артерій свідчить про значне порушення перфузії тканини на фоні хронічного запального процесу [74-77].

**Морфологічне дослідження.** "Золотим стандартом", тобто, найбільш точним методом діагностики хронічного ендометриту, є морфологічне дослід-

ження ендометрію, яке має бути обов'язковою ланкою алгоритму обстеження. У сучасних умовах актуальним є метод аспіраційної біопсії ендометрію, коли використовується спеціальна аспіраційна кюретка або канюля. Процедура здійснюється у амбулаторних умовах. Недоліком даного методу може бути отримання неповного зіскрібка ендометрію у разі розвитку переважно осередкового патологічного процесу, що вимагає госпіталізації та проведення діагностичного вишкрібання порожнини матки з метою отримання тотального зіскрібка ендометрію [33, 38, 39, 78].

В останні роки загальноприйнятими критеріями морфологічної діагностики хронічного ендометриту є запальні інфільтрати, що складаються переважно з лімфоїдних елементів, розташованих частіше навколо залоз та кровоносних судин, рідше дифузно. Вогнищеві інфільтрати мають вигляд "лімфоїдних фолікулів" і розташовуються не тільки в базальному, а й у всіх відділах функціонального шару. До складу також входять лейкоцити і гістіоцити; наявність в стромі ендометрію плазматичних клітин (маркер CD138); осередковий фіброз стромы, що виникає при тривалому перебігу хронічного запалення, іноді захоплюючий великі ділянки; склеротичні зміни стінок при спіральних артеріях; наполегливому перебігу захворювання та вираженій клінічній симптоматиці [18, 38, 39].

Аспірація слизової оболонки матки проводиться на 7-10-й день менструального циклу, тобто, у середню та пізню фазу проліферації. У секреторну фазу менструального циклу набряк стромы, наявність ендометріальних гранулоцитів, лімфоцитів та нейтрофілів можуть бути помилково розцінені як ознаки ХЕ. Відмінності в трактуванні гістологічних особливостей ХЕ зумовлені наявністю варіантів, що визначаються особливостями загальної та тканинної реактивності, етіологічним фактором, тривалістю захворювання, наявністю загострень та ступенем їхньої вираженості [18, 38, 39].

**Імуногістохімічне дослідження.** Виявлення плазматичних клітин у стромі ендометрію, на думку багатьох морфологів, є обов'язковим критерієм

для встановлення діагнозу «хронічний ендометрит». У зв'язку з цим використовують імуногістохімічний метод із визначенням експресії маркера плазматичних клітин syndecan-1 – CD138. Цей маркер є поверхневим глікопротеїдом на плазматичних клітинах та відіграє роль рецептора для зв'язування клітин з інтестиціальним колагеном, фібронектином. Виявлено, що у 68% випадках при світловій мікроскопії зрізів, пофарбованих гематоксилином та еозином, в осередкових лімфогістіоцитарних інфільтратах були виявлені плазматичні клітини, що дозволило поставити діагноз ХЕ [18, 80, 81]. У 32% випадків ці клітини не візуалізувалися, при цьому зміни в ендометрії були розцінені як «неповна морфологічна картина ХЕ». Однак за допомогою імуногістохімічної техніки з маркером CD138 плазматичні клітини визначалися у всіх досліджуваних випадках. Детекція плазматичних клітин за допомогою маркера CD138 дозволяє збільшити точність морфологічної верифікації ХЕ на 25-30%. Для оцінки функціонального потенціалу ендометрію проводять імуногістохімічні реакції з антитілами до стероїдних рецепторів (естрогеновий тип  $\alpha$  і прогестероновий тип А і В). При ХЕ визначається зниження експресії рецепторів ендометрію до стероїдних гормонів, причому найбільші зміни спостерігаються з боку рецепторів до прогестерону до ранньої стадії фази секреції менструального циклу. Такі зміни в ендометрії у співвідношенні стероїдних рецепторів свідчать про дисфункціональні порушення тканинної рецепції на тлі ХЕ. Ступінь вираженості запального процесу в ендометрії обернено пропорційна рівню експресії досліджуваних стероїдних гормонів [80, 81]. Також при хронічному ендометриті підвищується експресія маркера проліферації клітин Ki-67 та проангіогенного фактора росту VEGF. Визначення вмісту ендометріальних білків альфа-2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ) та плацентарного альфа-1 мікро-глобуліну (ПАМГ) у змивах із порожнини матки та в менструальних виділеннях здійснюють імуноферментним методом [8, 58, 59, 60].

**Ендоскопічні методи.** Включає гістероскопію, біопсію ендометрію на 7-10-й день менструального циклу, мікробіологічне, морфологічне та імуно-

гістохімічне дослідження ендометрію. Гістероскопія широко використовується для діагностики внутрішньоматкової патології. Проте діагностична точність цього методу щодо ХЕ, за даними різних авторів, коливається від 16 до 93% випадків [34, 35, 82, 83]. Найбільш частими ознаками хронічного запального процесу в ендометрії є: нерівномірна товщина ендометрія (32% випадків); нерівномірне забарвлення слизової оболонки (26,7%); гіперемія слизової оболонки (25,3%); осередкова гіпертрофія слизової оболонки (12%); точкові крововиливи (6,7%). Труднощі гістероскопічної інтерпретації даних пов'язані з відсутністю типових макроскопічних ознак хронічного ендометриту та залежності вираженості змін тканин від особливостей патологічного процесу, а також з наявністю стертих форм захворювання. Прицільна біопсія ендометрію під гістероскопічним контролем значно підвищує точність діагностики ХЕ. Багато дослідників вважають за необхідне проводити гістероскопію всім пацієнткам перед проведенням ДРТ [10, 70, 73, 84, 85].

**Мікробіологічне дослідження.** Для ідентифікації інфекційного агента при ХЕ обов'язково проводити комплексне мікробіологічне дослідження мікроценозу піхви, цервікального каналу та ендометрію з визначенням чутливості флори до антибактеріальних препаратів. Необхідно виключити контамінацію біоптату ендометрію мікрофлорою нижніх відділів геніталій. Доведено, що виявлення піхви високого титру нейтрофілів є важливим фактором підтвердження запального процесу верхніх відділів статевих органів [4, 9, 15]. Це наголошує на значущості виявлення порушень мікроценозу піхви як провісників розвитку ХЕ. В одній третині випадків при гістологічно верифікованому хронічному ендометриті виявляються стерильні посіви ендометрію, що може свідчити про важливу роль умовно-патогенної флори у розвитку запального процесу або недостатню детекцію збудника, особливо у випадку вірусної або хламідійної інвазії. На думку ряду авторів, вважається за доцільне проведення емпіричної антимікробної терапії у цієї когорти пацієнток за наявності безпліддя на етапі підготовки до ДРТ [12, 16].

### 1.3 Лікування хронічного ендометриту в рамках програм допоміжних репродуктивних технологій

Комплексна терапія хронічного ендометриту має бути етіологічно та патогенетично обґрунтованою, послідовною, контрольованою та базуватися на результатах максимально ретельного обстеження. Важливо, що неадекватні терапевтичні заходи самі по собі можуть призводити до трансформації захворювання на латентну, персистуючу форму, що може суттєво утруднити подальше лікування. В даний час вважається виправданим другий етапний алгоритм терапії ХЕ [69, 86-90]. На першому етапі необхідно елімінувати шкідливий агент або у разі вірусної інвазії знизити його активність, з цією метою використовуються етіотропні препарати з урахуванням чутливості виділеної флори, а також імунотропні засоби. Майже у 70% випадків ВЗОМТ застосування рутинних методів діагностики не дозволяє виявити етіологічний фактор, емпірична антимікробна терапія при ХЕ завжди виправдана та призводить до достовірного зменшення частоти клінічних симптомів [91-93]. При цьому вона повинна забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих патогенних мікроорганізмів, включаючи хламідії, гонококи, трихомонади, грамнегативні факультативні бактерії, анаероби, стрептококи та віруси. Виправдано призначення кількох курсів етіотропної терапії із зміною груп препаратів. Основу базової антибактеріальної терапії повинні становити комбінації фторхінолонів та нітроїмідазолів; цефалоспоринів III покоління, макролідів та нітроїмідазолів, а також поєднання захищених пеніцилінів (амоксицилін/клавуланова кислота) з макролідами [87, 88, 91]. За наявності вірусної інфекції (частіше ВПГ) застосовують аналоги нуклеозидів (ацикловір чи валацикловір) у тривалому режимі – протягом щонайменше 3-4 місяців [92, 93].

Слід зазначити, що парентеральне або пероральне застосування антибактеріальних препаратів забезпечує їхню достатню концентрацію в осередку запалення. Внутрішньоматкове введення сприяє контамінації порожнини матки піхвової мікрофлори, а також зберігається ризик реінфекції. За наявності



мікозів або бактеріального вагінозу, доцільно проводити першорядне лікування цих патологічних станів, які ускладнюють терапію будь-якого запального процесу. Бактеріальний вагіноз під час підготовки до вагітності необхідно лікувати навіть за відсутності клінічних проявів. Високу ефективність в терапії цього патологічного стану має трихопол, що діє переважно на анаеробну флору, гарднерелли, що домінують при бактеріальному вагінозі, а також трихомонади. Терапія вірусної інфекції повинна включати не тільки противірусні препарати, але й імуномодулюючі, протизапальні засоби, що прискорюють репарацію тканин. Ацикловір призначається по 0,2-0,4 г 4-5 разів на день, валацикловір по 0,5 г 2 рази на день, фамвір – 60 мг 2-4 рази на день протягом 5-10 днів, але можливі тривалі схеми. Дані засоби практично не змінюють рівень імунного захисту навіть за тривалих схем, що може призводити до рецидивів інфекції відразу після їх відміни. Тому в комплексній терапії вірусної інфекції необхідне застосування імуномодулюючих засобів. Високу противірусну, антибактеріальну та імуномодулюючу активність має генферон – комбінований препарат, що містить  $\alpha$ -інтерферон, та таурин, анестезин [88, 90-93].

Одним із необхідних етапів лікування, що йде наступним після проведення етіотропної терапії, є відновлення морфофункціонального потенціалу ендометрію – усунення вторинні пошкодження та забезпечення регенерації. Другий етап лікування хронічного ендометриту спрямований на відновлення морфофункціонального потенціалу тканини та усунення наслідків вторинних ушкоджень: корекцію метаболічних порушень та наслідків ацидозу, відновлення гемодинаміки та активності рецепторного апарату ендометрію, що має сприяти нормалізації структури та функції ендометрію [36, 94-96]. Призначення гормонотерапії при ХЕ має бути диференційоване, фазова гормональна терапія включає естроген з 1-го по 15-й день і прогестерон з 16-го дня менструального циклу. Для корекції недостатності лютеїнової фази проводять терапію низько- та мікродозованими комбінованими контрацептивами (КЗК), а також призначають гестагени у другу фазу менструального циклу [95, 96].

Систематичний огляд наукових досліджень та інших літературних джерел свідчить, що відсутність науково-обґрунтованої системи ведення жінок із безпліддям та репродуктивними невдачами, на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі хронічного ендометриту, тому всі оздоровчі заходи мають бути патогенетично обґрунтовані та розпочаті в період прекоцепції, що відповідає сучасним постулатам стратегії перинатального ризику.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Матеріали дослідження

Дослідження проведено на базі МЦ ТОВ «Ісіда – IVF» та базі клінічної бази кафедри акушерства і гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у КНП КОР «Київському обласному перинатальному центрі». Дослідження проведено в три етапи, до дослідження залучено 177 жінок ретроспективно та 150 жінок проспективно, які планували вагітність протягом 2019-2022 років (рис. 2.1).

Усі пацієнтки дали інформаційну згоду про дозвіл на проведення дослідження [97].

На першому етапі ретроспективного дослідження проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 127 жінок у віці до 45 років з невдалими спробами ДРТ в анамнезі (І група). Контрольну групу (КГ) склали 50 здорових жінок. Дані для ретроспективного дослідження були надані архівом МЦ ТОВ «Ісіда – IVF»

Критерії включення:

- репродуктивний вік жінок 25-45 років;
- наявність маткового фактору безпліддя;
- регулярне статеве життя без застосування контрацепції протягом одного року і більше;
- фертильність чоловіка.

Критерії виключення:

- ендокринна, трубно-перитонеальна та/або поєднана форма безпліддя;
- загострення хронічної соматичної патології в стадії загострення, субкомпенсації і декомпенсації протягом року.

Для виключення інших причин репродуктивних порушень з дослідження були виключені жінки з важкими соматичними та алергічними захворюваннями, пацієнтки з ендокринними факторами репродуктивних порушень,

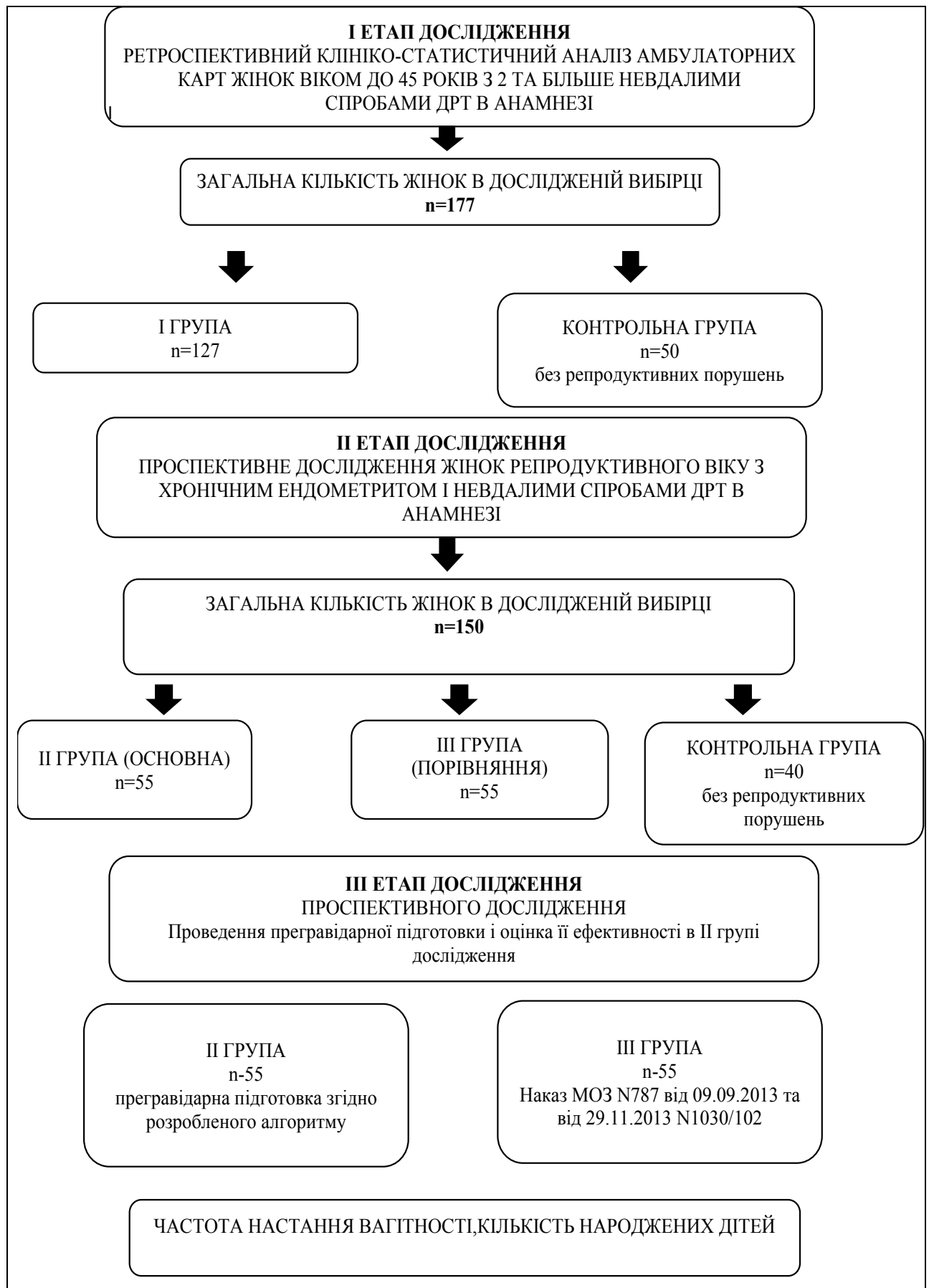


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

із системними захворюваннями, в тому числі з вродженими тромбофіліями, антифосфоліпідним синдромом, гострими запальними захворюваннями геніталій; пацієнтки, які отримували імуномодулятори менше 6 місяців тому. Ретроспективний аналіз проведено згідно даних амбулаторних карт спостереження в МЦ ТОВ «Ісіда – IVF». Даними гістологічного дослідження ендометрію, отриманого методом пайпель-біопсії на 4-9-й день менструального циклу у жінок I груп був верифікован дагноз ХЕ.

На другому етапі проспективного дослідження залучено 110 жінок репродуктивного віку з повторними невдалими спробами ДРТ на тлі з хронічного ендометриту (55 з яких отримували комплексну прегравідарну підготовку розроблену нами – II група; 55 жінок готувалась до програм ДРТ відповідно до протоколів МОЗ України [98, 99] – III група), контрольна група (КГ) – 40 здорових жінок.

Мікробіологічне дослідження порожнини матки та цервікального каналу, УЗД органів малого таза, гістероскопічне дослідження порожнини матки, морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію дослідженні у всім пацієнток, які планували вагітність.

На третьому етапі проспективного дослідження, після проведеної комплексної оцінки (мікробіологічної, гістероскопічної, імуноморфологічної) стану ендометрія в досліджуваних жінок II групи визначено такий обсяг лікувально-діагностичних заходів:

- видалення патологічних утворень ендометрія з порожнини матки при гістероскопії;
- антибактеріальна терапія (суворо за показаннями) у разі виявлення причиннозначущої флори в кількісному значенні та з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів; селективні нестероїдні протизапальні препарати (Целекоксиб для перорального застосування в дозуванні 200 мг на добу протягом 5-10 діб);
- коригування метаболічних та імунологічних порушень полімерним імуномодулятором, що діє на фагоцитарну та гуморальну ланку імунітету

з антиоксидантною активністю (свічки азоксимеру броміду (Поліоксидоній) 12 мг інтравагінально щодня протягом 10 діб);

- реабілітаційна терапія антисептиками з урахуванням обсіменіння генітального тракту патогенними інфектами (Цитіал);

- для відновлення та підтримання нормоценозу піхви – пробіотики (Гінофлор, Вагісан) по одному вагінальному супозиторію на добу протягом 10 діб.

Для відновлення рецептивності та адекватної трансформації ендометрія використано індивідуалізовану гормональну терапію в циклічному режимі з урахуванням виявлених макротипів ХЕ:

- при гіперпластичному макротипі ХЕ – мікронізований прогестерон (Утрожестан по 400 мг на добу з 14 до 26 д.м.ц.);

- при гіпопластичному макротипі ХЕ – 17 $\beta$ -естрадіол (Естрожель 0,75 мг; 1,5 мг; 3,0 мг; 4,5 мг на добу трансдермально або Прогінова 2 мг, 4 мг, 6 мг на добу перорально) та мікронізований прогестерон (Утрожестан у дозі 400 мг на добу з 14 до 26 д.м.ц.);

- при ХЕ без гіпер- та гіпоплазії – 17 $\beta$ -естрадіол (Естрожель 1,5 мг; 3 мг на добу трансдермально або Прогінова 2 мг, 4 мг на добу перорально) та мікронізований прогестерон (Утрожестан у дозі 400 мг на добу з 14 до 26 д.м.ц.).

Критерієм ефективності гормональної терапії визнано показники середнього М-ехо 8 мм та більше в періовуляторний період із появою локусів ендометріального кровоплину. Проведення програми ембріотрансферу: 55 пацієнткам II групи та 55 пацієнткам групи порівняння III групи проведено підготовку ендометрія для переносу вітрифікованих ембріонів у порожнину матки за допомогою замісної гормонотерапії за коротким протоколом з 2-3 д.м.ц. із застосуванням препаратів 17 $\beta$ -естрадіол (Естрожель 2,25 мг; 3 мг на добу трансдермально або Прогінова 4 мг, 6 мг на добу перорально) та мікронізованого прогестерону (Утрожестан у дозі 600 мг на добу). Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано за 7-10 діб після початку застосування естрогенів. При товщині ендометрія понад 8 мм призначено препарати прогестерону та визначено дату перенесення ембріонів у порожнину матки.

Ембріотрансфер здійснено під контролем УЗД (апарат «Toshiba Xario MX SSA-660 A», Японія) за допомогою трансабдомінального датчика. Перенесення ембріонів проведено всім пацієнткам, середня кількість ембріонів на перенесення в порожнину матки становила  $1,62 \pm 0,13$ , товщина ендометрія –  $9,6 \pm 0,4$  мм. Передтрансферну підтримку проведено з моменту досягнення товщини ендометрія понад 8 мм, але не раніше 7 діб після призначення естрогенів, та продовжено (після перенесення ембріонів у порожнину матки) мікронізованим прогестероном інтравагінально у дозі 600 мг на добу протягом 14 діб.

Для оцінки ефективності застосування прегравідарної підготовки у вагітних II групи нами проведено спостереження за перебігом вагітності, пологів та станом новонароджених у цій групі жінок (рис. 2.2).

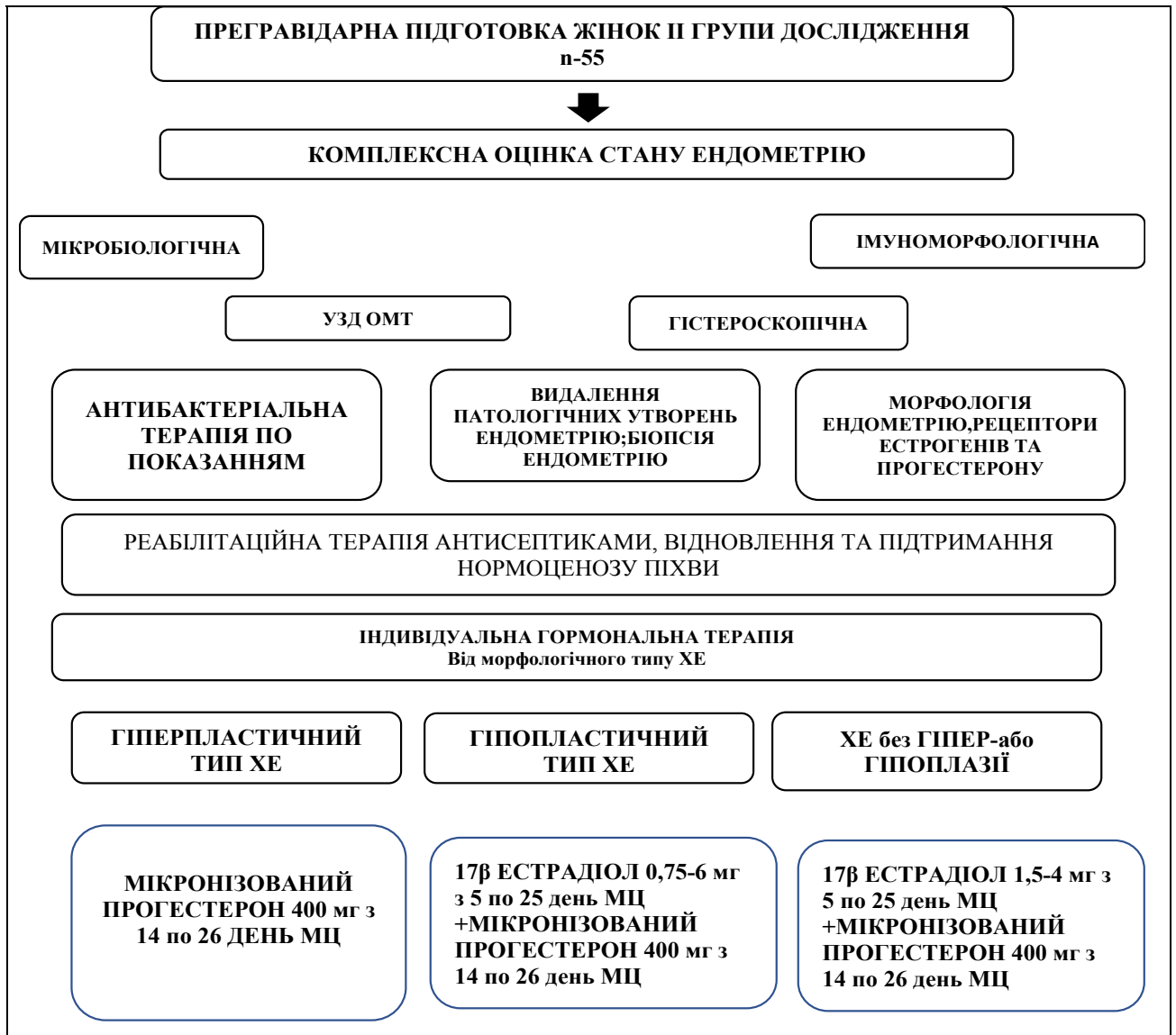


Рис. 2.2 Прегравідарна підготовка у жінок II групи

## 2.2 Методи дослідження

### 2.2.1 Клінічні методи дослідження включало:

- збір анамнезу: спадковість, соматична патологія, перенесені інфекційні ускладнення, алергологічний анамнез, характер менструального циклу (регулярність МЦ, вік менархе, болючість, тривалість менструальних виділень), початок статевого життя, використання методів контрацепції, наявні вагітності та її результати, а також перенесені гінекологічні захворювання та оперативні втручання. Вивчені причини безпліддя, тривалість та методи лікування;
- загальний огляд: будова тіла, харчування, індекс маси тіла, огляд молочних залоз (наявність утворень, виділення з сосків), УЗД;
- огляд та заключення ендокринолога та терапевта про стан соматичного здоров'я та відсутність протипоказів до вагітності та пологів;
- гінекологічний огляд.

Всім пацієнткам проведена кольпоскопія відеокольпоскопом цифровим «Sensitec» SLC-2000 (Нідерланди).

Обстеження чоловіків: аналіз сперми проведений дворазово (з інтервалом 2 тижні) з оцінкою її фертильності по критеріям ВООЗ.

**2.2.2 Мікробіологічні методи дослідження.** Було проведено проспективне дослідження та клініко-лабораторний аналіз мікробіоценозу вагіни, цервікального каналу та порожнини матки у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі на базі МЦ ТОВ «Ісіда – IVF» за період з 2020-2021 рр.

З метою виявлення можливого збудника ХЕ і вивчення мікрофлори піхви та цервікального каналу, проводилося мікробіологічне обстеження жінок. Обсяг досліджень – рН-метрія вагінальних виділень, мікроскопія мазка із піхви та цервікального каналу, пофарбованого за Грамом, дослідження методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), культуральне дослідження біоптату ендометрія. З метою виявлення анаеробної мікрофлори використовувався метод культивування мікроорганізмів за допомогою мікроанаеростата. Виявлення



генома можливих збудників ХЕ проводили з використанням ПЛР Real-Time. Обстеження проводилось на виявлення специфічних фрагментів дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) уреоплазм, мікоплазм, хламідій, гарднерелл, трихомонад, цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу другого типу (ВПГ2). Мікробіологічне дослідження біоптатів ендометрія проводилось з використанням культуральних методів з метою виділення факультативно-анаеробних бактерій, мікоплазм, уреоплазм та хламідій. Для виявлення хламідій, крім культуральних, використовувались методи прямої імуофлюоресценції та ПЛР.

**2.2.3 Ультразвукове дослідження органів малого таза.** Ультразвукове дослідження, всім пацієнткам, виконано на апараті «Toshiba Xario MX SSA – 660 A» і на апараті «Voluson E9» на протязі менструального циклу. Дослідженню підлягали: матка (розмір, відсутність міомотозних вузлів, структура М-еха), яєчники (розмір, діаметр і число фолікулів).

Під час дослідження оцінювали характер артеріального або венозного кровотоку за допомогою доплерометрії: пульсаційний індекс (PI), індекс резистентності (IR). Показники PI та IR в I фазу менструального циклу у здорових жінок було нормою.

Під час ехографічного дослідження детально оцінено стан серединного маткового ехо (М-ехо): товщини ендометрію, ехоморфології та ехогенності. Ехографічне дослідження в групах, що спостерігалися, виконано в першу та другу фазу менструального циклу для діагностики змін ендометрію. Для оцінки ефективності прегравідарної підготовки дослідження проведено в періовуляторний період у фертильних циклах.

**2.2.4 Ендоскопічні методи дослідження.** На етапі планування вагітності ми проводили ендоскопічне дослідження порожнини матки та ендометрію в I фазу менструального циклу у жінок II та III групи. Ендоскопічне дослідження проводили жорстким гістероскопом фірми Karl Storz (Німеччина). Метою цього дослідження була оцінка стану цервікального каналу, порожнини матки, ендометрію, відсутність поліпів та вузлів.

При проведенні рідинної панорамної гістероскопії враховували колір, рельєф, товщину слизової оболонки матки, виразність судинного малюнка та крововиливів, а також наявність поліпів, синехій та інших патологічних утворень ендометрію, оглядали устя маткових труб. Гістероскопія поєднувалась з біопсією ендометрію та наступним гістологічним дослідженням, що давало можливість визначити локалізацію патологічно зміненої слизової оболонки, зробити прицільне видалення останньої та проконтролювати повноцінність виконаного видалення.

**2.2.5 Морфологічні та імуногістохімічні методи дослідження.** Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрію проводили на базі Медичного центру ТОВ «ISIDA – IVF», за період 2019-2021 рр., Медичній лабораторії CDS м. Київ, на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗУ імені П. Л. Шупика (зав. кафедрою професор Дядик О.О.).

Матеріалом для дослідження були біоптати ендометрію, отримані в амбулаторних умовах за допомогою аспіраційної кюретки Pipelle de Cornier (Франція). До морфологічних ознак ХЕ, використаних для верифікації діагнозу, належали: наявність в ендометрії запальних інфільтратів, що складаються в основному з лімфоїдних елементів із включенням макрофагів та еозинофілів та локалізованих частіше навколо залоз та кровоносних судин; наявність лімфоїдних фолікулів у функціональному шарі ендометрію, а також плазматичних клітин у складі лімфоїдних фолікулів; наявність плазматичних клітин у запальних інфільтратах; вогнищеве фіброзування строми ендометрію; – склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрію [100, 101].

Рецептори естрогенів та прогестерону досліджувались імуноморфологічно із застосуванням специфічних моноклональних антитіл (виробництва ДАКО, Данія, Німеччина, Lab Vision, США) до естрогенового рецептора (ER, клон 1D5), прогестеронового рецептора (PgR, 3 клон). Для оцінки експресії рецепторів естрогену та прогестерону використовували кількісний метод з підрахунком Histochemical score (H.S.) за формулою:  $HS = 1a + 2b + 3c$ . де а –

частка слабо пофарбованих ядер клітин, %; b – частка помірно забарвлених ядер клітин, %; c – сильно забарвлені ядра, %. Ступінь виразності експресії до естрогену та прогестерону розцінювали так: відсутність експресії від 0 до 10, слабка експресія від 11 до 100, 101-200 балів – помірна експресія, 201-300 балів – виражена експресія, розроблений McCarty та співавт. (1985). Після проведення імунопероксидазної реакції гістологічні препарати дофарбовували гематоксиліном, вивчали та фотографували, використовуючи світловий мікроскоп DM-LB (Leica, Німеччина) з цифровою фотокамерою Olympus (Японія).

**2.2.6 Статистичні методи дослідження.** У дослідженні використовували методи математичної статистики, реалізовані в STATISTICA 6.1 Statsoft Inc, достовірність відмінностей оцінювали за величиною відносного ризику (ВР) за формулою:  $ВР = A \times D / B \times C$ , де А – кількість осіб з групи з хронічним ендометритом і мають досліджувану ознаку, С – не має цей показник; В – кількість осіб з групи контролю, що мають досліджувану ознаку; D – не мають досліджувану ознаку. Для підтвердження того, що відмінності, що спостерігаються між AD і BC не випадкові, використовувався критерій  $\chi^2$  для таблиці і одного ступеня свободи. Для відносних характеристик розраховували відсоткове співвідношення та його 95% довірчий інтервал. Для порівняння таблиць частот використовували критерій Пірсона. Значення  $p < 0,05$  приймали за рівень статистичної достовірності [102-103].

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК ПРИ ПОВТОРНИХ НЕВДАЛИХ СПРОБАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

Актуальною медико-соціальною проблемою сьогодні залишається проблема запальних захворювань жіночої статеві системи. Запальні захворювання репродуктивної системи продовжують займати одне з перших місць серед причин репродуктивних порушень. За матеріалами різних дослідників, частота ХЕ зустрічається в середньому від 18 до 28% випадків. Найчастіше хронічний ендометрит виявляється у жінок із безпліддям та невиношуванням вагітності і становить 60,0-87,5% випадків [104-108].

Хронічний ендометрит – це патологічний процес запального генезу, якому притаманні порушення структури і функції ендометрію та переважно ранні репродуктивні втрати [105, 106, 107, 109].

Відомо, що факторами ризику розвитку хронічного ендометриту є всі інвазивні втручання в порожнину матки, інфекційно-запальні ускладнення після пологів і абортів, внутрішньоматкова контрацепція, інфекції піхви і шийки матки, стеноз шийки матки, деформації порожнини матки [110-113]. Не виключається первинна хронізація патологічного процесу в ендометрії у пацієток з порушеннями факторів локальної резистентності [104] на тлі вторинних імунодефіцитних станів, що виникли за рахунок рецидивуючих форм уrogenітальних інфекцій [23, 106, 107]. Незважаючи на впровадження нових технологій діагностики і пошуку нових методів лікування, частота ХЕ не знижується, що обумовлює пошук нових підходів профілактики та виявлення факторів ризику.

На I етапі дослідження проведено ретроспективний клініко-статистичний аналіз анамнезу у жінок із безпліддям для визначення значимих медико-соціальних факторів в формуванні хронічного ендометриту.

Проведено клініко-статистичний аналіз амбулаторних карт 127 жінок у віці до 45 років із безпліддям і неефективними спробами ДРТ в анамнезі (І група). Група контролю (КГ) – 50 здорових жінок. Критерії включення: репродуктивний вік жінок 25-45 років; наявність маткового фактору безпліддя; регулярне статеве життя без застосування контрацепції протягом одного року і більше; фертильність чоловіка. Критерії виключення: ендокринна, трубно-перитонеальна та/або поєднана форма безпліддя; загострення хронічної соматичної патології в стадії загострення, субкомпенсації і декомпенсації протягом року.

Для виключення інших причин репродуктивних порушень з дослідження були виключені жінки з важкими соматичними та алергічними захворюваннями, пацієнтки з ендокринними факторами репродуктивних порушень, з системними захворюваннями, в тому числі з вродженими тромбофіліями, аетифосфоліпідним синдромом, гострими запальними захворюваннями геніталій; пацієнтки, які отримували імуномодулятори менше шести місяців тому.

При оцінці віку виявлено, що середній вік обстежених був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище в І групі і склав  $35,17 \pm 0,42$  року, в КГ даний показник склав  $28,30 \pm 0,71$  років. В І групі серед пацієнток з невдалими спробами ДРТ в ранньому репродуктивному віці перебували 72 (56,7%) жінок, в пізньому репродуктивному віці було 55 (43,3%) обстежених. У ІІ групі ці показники склали 47 (94,0%) і 3 (6,0%) відповідно.

Відзначено тенденцію більш пізнього планування вагітності у пацієнток КГ. Жінки пізнього репродуктивного віку відклали народження дітей з позицій кар'єрного зростання і мали високий соціальний рівень життя. Важливим соціальним фактором, що визначає дітонародження, є сімейний стан жінок.

У всіх групах відзначена висока частота перших зареєстрованих шлюбів (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

**Сімейний статус у обстежених жінок (абс.ч., %)**

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	I група, n=127	Контрольна група, n=50	
Перший шлюб	91 (71,6%)	37 (74%)	p>0,05
Повторний шлюб	9 (7,1%)	13 (26%)	p>0,05
Шлюб зареєстрований	100 (78,7%)	39 (78%)	p>0,05
Шлюб не зареєстрований	27 (21,3%)	11 (22%)	p>0,05

Примітка. p<0,05 –значимість відмінностей між I групою та КГ.

У I групі, незважаючи на репродуктивні втрати (ектопічна вагітність та вагітність, що не розвивається) і безпліддя, шлюби не розпадалися, а подружжя зверталися для проведення прегравідарного обстеження і вибору методу планування вагітності.

Частота незареєстрованих шлюбів в досліджених групах не мала статистично значущих відмінностей і склала в I групі 27 (21,3%), в КГ – у 101 (22,0%) випадків.

При вивченні репродуктивного здоров'я жінок досліджених груп нами були оцінені параметри менструального циклу, вік сексуального дебюту, паритет вагітності.

Аналіз характеристик менструального циклу показав розкид віку менархе в інтервалі від 11 до 16 років, по групах в середньому склав  $13,3 \pm 0,1$  та  $13,1 \pm 0,1$  років відповідно (таблиця 3.2).

Таблиця 3.2

**Характеристика менструального циклу у обстежених жінок (M±m)**

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	I група, n=127	Контрольна група, n=50	
Середній вік менархе	13,3±0,1	13,1±0,1	p>0,05
Середня тривалість менструації	5,4±0,1	4,8±0,1	p>0,05
Середня тривалість менструального циклу	29,3±0,2	28,2±0,1	p>0,05

Примітка. p<0,05 –значимість відмінностей між I групою та КГ.

Раннє менархе (11-12 років) частіше реєструвалося у пацієнок в I групі в 27,5% спостережень проти 20,0% в КГ (p<0,05). За тривалістю менструації і менструального циклу ми не отримали статистично значущих відмінностей (p>0,05) серед пацієнок досліджених груп. Вік менархе відповідав своєчасному статевому розвитку пацієнок, а тривалість менструації і менструального циклу вкладалися в параметри нормального менструального циклу. Оцінка рівня гонадотропних і стероїдних гормонів в поєднанні з УЗД моніторингом фолікулогенезу вказували на наявність овуляторного двухфазного менструального циклу у всіх жінок досліджених груп.

Репродуктивна поведінка сучасної жінки характеризується раннім сексуальним дебютом, зміною статевих партнерів. Вік першої вагітності доводиться на 17-18 років, вік перших пологів на 25-28 років, за репродуктивний період жінка народжує одного-двох дітей. Скорочується кількість жінок і сімей, які бажають мати дітей. У проведеному дослідженні (таблиця 3.3) отримані статистично значущі відмінності у віці сексуального дебюту між пацієнтками I групи – 17,8±0,2 років і в КГ, в якій даний показник склав 18,9±0,3 років (p<0,05). Кожна третя пацієнтка I групи (30,7%) мали двох і більше статевих партнерів, в групі контролю двох статевих партнерів мали 20,0% жінок, що не мало статистичних відмінностей.

Таблиця 3.3

**Характеристика репродуктивної поведінки (M±m)**

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	I група, n=127	Контрольна група, n=50	
Середній вік сексуального дебюту	17,8±0,2	18,9±0,3	p<0,05
Середній вік I вагітності	22,5±0,4	25,4±0,6	p<0,05
Середній вік перших пологів	22,8±0,7	26,2±0,5	p<0,05
Середнє число вагітностей на одну пацієнтку	2,4±0,2	1,2±0,1	p<0,05

Примітка. p<0,05 – значимість відмінностей між I та II групами.

При цьому вік настання першої вагітності у пацієток в I групі (при виключенні жінок з первинним безпліддям) склав 22,5±0,4 року, вік перших пологів – 22,8±0,7 років, що свідчить про високу частоту завершення першої вагітності пологами і значною розповсюдженістю вторинного безпліддя. При первинному безплідді середній вік сексуального дебюту склав 17,3±0,6 років. Скарги на порушення репродуктивної функції пред'являли всі жінки I групи. У структурі репродуктивних порушень у пацієток I групи первинне безпліддя склало 33 (25,9%), вторинне безпліддя – 94 (74,1%). Дані про структуру репродуктивних порушень у жінок з невдалими спробами ДРТ представлені на рисунку 3.1.

Більшість пацієток I групи 69 (54,4%) звернулися на лікування при тривалості безпліддя 5 і більше років. Для проведення третьої спроби допоміжних репродуктивних технологій звернулися 78 (61,4%) жінок, 40 (31,5%) для 4 і 9 (7,1%) для 5 спроби, при цьому всі пацієтки з первинним безпліддям мали в анамнезі невдачі ДРТ.





Рис. 3.1 Структура безпліддя у жінок I групи, %.

В останні роки вагомим розміром придбав зріст захворюваності репродуктивної системи у жінок різних вікових груп. Аналіз структури гінекологічної захворюваності (таблиця 3.4) вказував на високий рівень доброякісних і запальних захворювань органів репродуктивної системи.

Таблиця 3.4

**Гінекологічна патологія у обстежених жінок (абс.ч., %)**

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	I група, n=127	Контрольна група, n=50	
Доброякісні захворювання шийки матки	72 (56,7%)	18 (36%)	p<0,05
Доброякісні утворювання яєчників	14 (11%)	2 (4%)	p<0,05
Запальні захворювання придатків матки	60 (47,2%)	(0%)	p<0,001
Запальні захворювання ендометрію	53 (41,7%)	(0%)	p<0,001
Гіперпластичні процеси ендометрію	10 (7,9%)	(0%)	p<0,05

Продовження табл. 3.4

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	I група, n=127	Контрольна група, n=50	
Безпліддя (I)	33 (25,9%)	(0%)	
Безпліддя (II)	94 (74,1%)	(0%)	-
БВ	36 (28,4%)	9 (18%)	p<0,05
ІПСШ	86 (67,7%)	8 (16%)	p<0,05

Примітка. p<0,05, p<0,001 –значимість відмінностей між I групою та КГ.

Найчастіше на перенесені запальні захворювання придатків матки вказували пацієнтки I групи – 60 (47,2%), запальні захворювання ендометрію – 53 (41,7%), Частота розвитку гострого ендометриту серед пацієнток I групи склала 8 (6,3%) і була пов'язана з реалізацією інфекційного процесу після абортів. Доброякісні захворювання шийки матки по розповсюдженості перевершували запальні захворювання геніталій за винятком показника в групі контролю. Переважання їх частоти зазначалося у пацієнток I групи – 72 (56,7%), що достовірно частіше (p<0,01) в порівнянні з КГ – 18 (36,0%). Усім пацієнткам I групи було проведено медикаментозне лікування (етіотропна терапія з подальшим відновленням нормального мікробіоценозу піхви) і різні варіанти хірургічного деструктивного втручання на шийку матки. У КГ у 8 (16,0%) жінок використані деструктивні методи лікування ектопії шийки матки після пологів, і до моменту включення в дослідження вони мали нормальний стан шийки матки.

Частота функціональних кіст і справжніх пухлин яєчників не мала статистично значущих відмінностей в групах однак декілька переважала у пацієнток в I групі – 14 (11,0%), що майже в три рази частіше в порівнянні з КГ – 2 (4,0%), p<0,05.

Для проведення оцінки факторів ризику розвитку ХЕ у пацієнок І групи був проведений багатофакторний аналіз з визначенням відносного ризику і сили зв'язку. Найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах з'явилися гострий післяабортний ендометрит ВР=1,439,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був обумовлений ускладненнями апендектомії – ВР=1,430,  $p=0,084$ . У той же час значущого впливу запальних захворювань додатків матки на реалізацію ХЕ нами не виявлено – ВР=45,132, ДІ (6,151-331,167),  $p=0,001$  (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

**Оцінка факторів ризику розвитку хронічного ендометриту при запальних захворюваннях малого таза (абс.ч., %, ДІ,  $\phi$ )**

Показник	І група, n=127		КГ, n=50		p*	ОР, ДІ 95%	Сила зв'язку, $\phi$
	абс.	%	абс.	%			
Гострий післяабортний ендометрит	8 (6,3%)		(0%)		0,029	1,439 (1,330-1,557)	0,130 $p=0,029$
Запальні захворювання додатків матки	43 (33,9%)		(0%)		0,001	45,132 (6,151- 31,167)	0,358 $p=0,001$
Післяопераційний перитоніт	4 (3,2%)		(0%)		0,084	1,430 (1,324-1,545)	0,103 $p=0,08$

Примітка. p\* – значимість відмінностей між І групою та КГ.

Частота інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту відрізняла анамнез всіх пацієнок І групи. В І групі ІПСШ відзначені у 86 (67,7%), БВ – 36 (28,4%) ( $p_{1,2}<0,05$ ), що було достовірно частіше порівняно з жінками КГ: ІПСШ – 8 (16,0%), БВ – 9 (18,0%) випадків.

Нами була проведена оцінка впливу на розвиток ХЕ найчастіше виявляються у вагінальному біотопі мікробних агентів (таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

**Оцінка факторів ризику розвитку хронічного ендометриту в залежності від інфекційного агента (абс.ч., %, ДІ, ф)**

Показник	І група, n=127		КГ, n=50		p*	ОР, ДІ 95%	Сила зв'язку, ф
	абс.	%	абс.	%			
Хламідійна інфекція	19 (15%)		3 (6%)		0,046	2,646 (0,987-7,093)	0,130 = 0,029
Уреоплазмена інфекція	29 (22,8%)		2 (4%)		0,001	5,734 (1,991-6,515)	0,358 p = 0,001
Мікоплазмена інфекція	20 (15,7%)		4 (8%)		0,824	1,085 (0,527-2,234)	0,103 p = 0,08

Примітка. p\* – значимість відмінностей між І групою та КГ.

Показники довірчих інтервалів і виявлена сила зв'язку дозволили нам припустити відсутність впливу даних мікробних агентів на реалізацію ХЕ, що підтверджує думку ряду дослідників про перебільшення ролі інфекційних чинників в патогенезі хронічного запалення в слизовій матки. Вивчення репродуктивного анамнезу у жінок досліджених груп показало високий паритет вагітностей серед пацієток І групи з вторинним безпліддям. Середня кількість вагітностей на 1 пацієтку в І групі склало  $1,6 \pm 0,02$ , в КГ –  $0,3 \pm 0,01$  ( $p_{1,2} < 0,001$ ). Нами не було отримано достовірних відмінностей кількості пологів у жінок І групи, і відносний ризик впливу на розвиток ХЕ виявився низьким  $VP=1,735$ , (ДІ= 0,962-3,130),  $p=0,089$ .

Ми проаналізували структуру перинатальних втрат в анамнезі у жінок І групи з вторинним безпліддям в анамнезі. При своєчасних пологах в І групі зустрічалися випадки антенатальної загибелі плоду, інтранатальної загибелі,

ранньої неонатальної смертності та малюкової смертності, які склали 3,2%, 1,1%, 2,1% та 2,1% відповідно. У двох випадках антенатальна загибель плода спостерігалася як прояв хронічної плацентарної недостатності при доношеній вагітності у жінок, які раніше виконували медичні аборти. Випадки ранньої неонатальної смертності були обумовлені внутрішньоутробною гіпоксією і асфіксією під час пологів. Випадки дитячої смертності визначені впливом перинатальних уражень: одне немовля померло від гіпоксично-ішемічного ураження головного мозку, один внаслідок септичних ускладнень. У КГ було два випадки перинатальної смертності зумовлених вродженими вадами розвитку плодів.

Аналіз репродуктивного анамнезу, сполученого з внутрішньоматковими втручаннями, у обстеженого контингенту виглядає таким чином: у жінок I групи частота артифіціальних абортів виявилася такою: одноразове штучне переривання вагітності фігурувало у 19 (15%), дворазове – у 20 (15,7%), численні – у 10 (7,8%) ( $p_{1,2} < 0,05$ ), самовільний аборт склав – 29 випадків (22,8%), а вагітність що припинила свій розвиток -37 випадків (29,1%).

Нами проведена комплексна характеристика факторів ризику розвитку ХЕ і репродуктивних невдач за допомогою статистичної значущості відмінностей, ОР і сили зв'язку (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7

**Оцінка факторів ризику розвитку хронічного ендометриту пов'язаних з репродуктивним анамнезом (абс.ч., %, ДІ, ф)**

Показник	I група, n=127		КГ, n=50		p*	ОР (ДІ 95%)	Сила зв'язку, ф
	абс.	%	абс.	%			
Строкові пологи	43 (33,9%)		6 (12%)		0,089	1,735 (0,962-3,130)	0,110 (p=0,065)
Передчасні пологи	9 (7,1%)		0 (0%)		0,039	1,44 (1,33-1,56)	0,141 (p=0,017)

Продовження табл. 3.7

Показник	І група, n=127		КГ, n=50		p*	ОР (ДІ 95%)	Сила зв'язку, $\phi$
	абс.	%	абс.	%			
Артифіціальний аборт	47 (37,0%)		0 (0%)		0,01	0,990 (0,591-1,659)	0,450 (p=0,001)
Медикаментозний аборт	0 (0,0%)		2(4,0%)		0,001	-	-
Перший аборт	19 (15,0%)		2(4,0%)		0,163	1,841 (0,773-4,388)	0,083 (p=0,163)
Повторний аборт	20 (15,7%)		0 (0%)		0,001	1,503 (1,376-1,642)	0,242 (p=0,001)
Самовільний викидень	29 (22,8%)		0 (0%)		0,001	1,572 (1,425-1,735)	0,316 (p=0,001)
Вагітність, що не розвивається	37 (29,1%)		0 (0%)		0,001	1,597 (1,443-1,768)	0,338 (p=0,001)

Примітка. p – статистична значущість відмінностей.

При вивченні репродуктивної поведінки і невдач вагітності в досліджених групах нами визначені фактори ризику, що сприяють розвитку ХЕ. При визначенні факторів ризику ХЕ у жінок І групи нами отримані наступні результати: ПП в анамнезі мають ВР=1,44;  $p<0,039$ . Найбільш значущі ризики відзначені при повторних абортах – ВР=1,503;  $p<0,001$ ; при самовільному викидні – ВР=1,572,  $p<0,001$ . Більш високий відносний ризик розвитку ХЕ спостерігався при вагітності, що не розвивається – ВР=1,597;  $p<0,001$ .

Дані про обсяг хірургічних втручань у жінок з різними нозологічними варіантами репродуктивних втрат наведені в Таблиці 3.8. Частота хірургічного втручання на органах малого таза та черевної порожнини виявилася достовірно більшою в І групі, при цьому лапароскопії проведені в 76 (59,8%),

лапаротомії – в 79 (62,2%), і у кожної п'ятої жінки 27,9% операції виконані повторно, середня кількість операцій в розрахунку на 1 пацієнтку склало  $1,2 \pm 0,06$ . У КГ частота хірургічного втручання в 6 разів рідше, переважав лапаротомний доступ, середня кількість операцій в розрахунку на 1 пацієнтку склало  $0,2 \pm 0,01$ .

Таблиця 3.8

**Структура хірургічного втручання серед обстежених жінок (абс.ч., %)**

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	I група, n=127	КГ, n=50	
Лапароскопія	76 (59,8%)	2 (4%)	p<0,001
Лапаротомія	79 (62,2%)	1 (2%)	p<0,001
Тубектомія	66 (52%)	(0%)	p<0,001
Аднексектомія	5 (3,9%)	(0%)	p<0,05
Операції на яєчниках	14 (11%)	1 (2%)	p>0,05
Апендектомія	15 (11,8%)	2 (4%)	p<0,05
Перитонит	5 (3,9%)	(0%)	p<0,05
Холецистектомія	6 (4,7%)	(0%)	p<0,05
Консервативна міомектомія	8 (6,3%)	(0%)	p<0,05

Примітка. p<0,05; p<0,001 – значимість відмінностей між I групою та КГ.

Слід зазначити, що частота операцій на маткових трубах переважала в I групі дослідження. Одностороння тубектомія з приводу позаматкової вагітності проведена кожній п'ятій пацієнтці – 25,4%, двостороння – кожній десятій жінці (12,7%). Видалення маткових труб з приводу сактосальпінксів проведено кожній п'ятій жінці – 25,4%, одностороннє видалення придатків

фігурувало в пацієток в 3,9%. Частота лапароскопічних маніпуляцій на яєчниках (основним показанням до резекції яєчників було їх кістозна дегенерація) відзначена в I групі в 11,0%, в групі контролю в 2,0% виконана резекція з приводу розриву кісти жовтого тіла. Звертає на себе увагу, що у всіх групах в рівних співвідношеннях використовували лапаротомні і лапароскопічні втручання, що вказувало на недостатнє використання ендоскопічних технологій при наданні невідкладної гінекологічної допомоги. Лапароскопічний доступ виявився прерогативою у всіх пацієток з первинним безпліддям: в 100% виконана діагностична лапароскопія. Лапаротомії проводилися частіше при повторних позаматкових вагітностях, тубооваріальних гнійних утвореннях і апендікулярних перитонітах. Найбільш значущий відносний ризик розвитку ХЕ (таблиця 3.9) отримано нами при проведенні тубектомії з приводу сактосальпінкса  $VP=1,503$ , ДІ (1,374-1,638),  $p=0,005$ . На наш погляд, не сама операція має значення в реалізації запального процесу, а сформований сактосальпінкс.

Таблиця 3.9

**Оцінка факторів ризику розвитку хронічного ендометриту при хірургічних втручаннях на органах малого таза (абс.ч., %, ДІ,  $\phi$ )**

Показник	I група, n=127		КГ, n=50		p*	ОР, ДІ 95%	Сила зв'язку, $\phi$
	абс.	%	абс.	%			
Тубектомія	33 (26,0%)		0 (0%)		0,001	1,532 (1,397-1,680)	0,276 (p=0,001)
Тубектомія при ектопічній вагітності	22 (17,3%)		0 (0%)		0,001	1,500 (0,962-3,130)	0,110 (p=0,065)
Тубектомія при сактосалпінксі	11 (8,7%)		0 (0%)		0,005	1,503 (1,374-1,638)	0,238 (p=0,001)

Примітка. p – статистична значущість відмінностей.



Таким чином, клініко-статистичний аналіз репродуктивного здоров'я жінок з повторними невдалими спробами ДРТ показали, що у цих жінок відзначається висока частота внутрішньоматкових втручань, низька частота використання альтернативних і безпечних методів переривання вагітності, відсутня система оздоровчих заходів після репродуктивних невдач. Має місце значне зростання самовільного переривання вагітності в ранні терміни і відсутність тенденції зниження передчасних пологів.

Для реалізації завдань нашого дослідження нами було проведено оцінку репродуктивного здоров'я жінок досліджених груп, аналіз факторів ризику репродуктивних невдач і розвитку ХЕ на прегравідарному етапі (І етап дослідження). В результаті аналізу факторів ризику репродуктивних невдач і розвитку ХЕ на прегравідарному етапі (І етап дослідження) встановлено, що ризик розвитку репродуктивних невдач визначається наступним.

1. Відсутністю чіткої системи планування вагітності і низьким охопленням жінок сучасними методами контрацепції, що сприяє високій розповсюдженості доброякісних новоутворень яєчників і ектопічної вагітності, які спостерігаються у пацієнок І групи дослідження. Частота позаматкової вагітності превалювала в І групі: одноразово вона спостерігалась у 35 пацієнок (27,5%), двократно – у 17 (13,4)%, трикратно – 2 (1,6%) ( $p_{1,2} < 0,001$ ).

3. Частота інфекцій, що передаються статевим шляхом, дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту, в І групі ПСШ відзначені у 67,7%,  $p_{1,2} > 0,05$ , в 1,5 рази частіше реєстрували БВ – 28,4%,  $p_{1,2} < 0,05$ .

4. Висока частота артифіціальних абортів, мимовільних викиднів, вагітності, що припинила свій розвиток є проявом ускладнення репродуктивного анамнезу, було виявлено у жінок І групи: одноразове штучне переривання вагітності фігурувало у 15,0%, дворазове – у 15,7% ( $p_{1,2} < 0,05$ ). Кількість абортів в середньому на одну жінку виявилось найбільшим в І групі ( $p < 0,05$ ).

5. Висока частота всіх видів хірургічних втручань на органах малого таза та черевної порожнини, так само, як і хірургічних гінекологічних втручань, спостерігалось у жінок I групи. Лапароскопії були раніше проведені у 59,8%, лапаротомії – у 62,2%, при цьому у кожної п'ятої жінки (25,4%) операції виконані повторно. Одностороння тубектомія з приводу позаматкової вагітності проведена кожній п'ятій пацієнтці – 25,4%, двостороння – кожній десятій жінці (12,7%). Видалення маткових труб з приводу сактосальпінксів проведено кожній п'ятій жінці – 25,4%, одностороннє видалення придатків фігурувало в пацієнток в 3,9%.

6. Багатофакторний аналіз показав, що найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах є гострий післяабортний ендометрит  $BP=1,439$ ,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був обумовлений ускладненнями апендектомії –  $BP=1,430$ ,  $p=0,084$ .

7. Аналіз репродуктивних невдач, як фактору ризику ХЕ у жінок I групи показав значущий відносний ризик: при передчасних пологах в анамнезі  $BP=1,44$ ,  $p=0,039$ , при повторних артифіціальних абортах  $BP=1,5$ ,  $p<0,001$ ; при самовільному викидні  $BP=1,572$ ,  $p=0,001$ . Більш високий відносний ризик розвитку ХЕ спостерігався при вагітності, що припинила свій розвиток –  $BP=1,597$ ,  $p=0,001$ .

Розробка і впровадження програм прегравідарного оздоровлення та планування вагітності у жінок з повторними невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту повинні мати пріоритетний напрямок в системі охорони здоров'я.

**Висновки:** клініко-статистичний аналіз репродуктивного здоров'я жінок з повторними невдалими спробами ДРТ показав, що у цих жінок відзначається висока частота внутрішньоматкових втручань, низька частота використання альтернативних і безпечних методів переривання вагітності, відсутня система оздоровчих заходів після репродуктивних невдач. Має місце значне зростання самовільного переривання вагітності в ранні терміни і відсутність тенденції зниження передчасних пологів.

Збереження репродуктивного здоров'я жінок – важлива медико-соціальна проблема, вирішення якої залежить від спільних зусиль державних і громадських організацій та органів охорони здоров'я, а також від відповідальності населення за своє здоров'я. Розробка і впровадження програм прегравідарного оздоровлення та планування вагітності у жінок з повторними невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту повинні мати пріоритетний напрямок в системі охорони здоров'я.

**Основні наукові роботи, в яких відображено результати розділу 3:**

1. Romanenko TH, Haiduk AD, Turbanist SV. A statistical analysis of women's reproductive health characteristics after ineffective reattempts of using art. Wiad Lek. 2021;74(4):940-7.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ У ПАЦІЄНТОК З НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ДРТ В АНАМНЕЗИ

#### 4.1 Профіль мікробіоти піхви, цервікального каналу та ендометрія у обстежених жінок

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у жінок репродуктивного віку етіологічним фактором ЗЗОМТ в 50-60% випадків виступають аеробні та анаеробні мікроорганізми, різні варіанти їх асоціацій, в тому числі з вірусною та грибковою флорою [114-118]. Число пацієнток з хронічною запальною патологією статевих органів у всьому світі різниться. Наприклад, за деякими даними, в 60% випадків хворі із ЗЗОМТ отримують терапію на амбулаторному етапі, в 30% випадків доводиться надавати допомогу в стаціонарних умовах [115]. При певних ситуаціях будь-який мікроорганізм вагінальної мікробіоти стає етіологічним фактором запального процесу. У патогенетичному механізмі хронічного запалення можуть спостерігатись процеси, які майже неможливо визначити об'єктивними методами діагностики; наприклад, альтерацію тканини викликають не тільки бактерії та віруси, а й екзо- та ендотоксини, клітинні та гуморальні реакції, що відбуваються в організмі хворої, які призводять до додаткового пошкодження клітини, провокуючи початок ряду аутоімунних процесів; запальні захворювання з високою ймовірністю набувають затяжного перебігу та лікування таких патологій тяжке [119-121]. У медичній літературі останніх років продемонстровано, що при первинній терапії ЗЗОМТ у пацієнток через 7 років більш ніж в 21% випадків відзначається рецидивуючий перебіг хвороби, більш ніж в 5% випадків регулярно потрібні повторні курси протизапальної терапії, 19% пацієнток мають безпліддя та більше 40% страждають від тазового болю [117, 122-124]. Зростає число пацієнток з хронічним ендометритом (ХЕ), хвороба часто проявляється розвитком ускладнень у вигляді порушення менструальної функції, безпліддя, формування тазового болю,

патологічних вагінальних виділень та інше. Вивчення фізіологічної ролі мікробіома – найважливіший напрямок, як в акушерстві та гінекології, так і в інших галузях медицини.

Такими чином, вивчення особливостей мікробіоценозу піхви, флори цервікального каналу та порожнини матки у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі, збільшить ефективність прегравідарної підготовки перед циклами ДРТ з метою відновлення репродуктивного здоров'я у цієї групи пацієнток.

На II етапі проспективного дослідження ми визначили профіль мікробіоти піхви, цервікального каналу та ендометрію при хронічному ендометриті у пацієнток з невдалими спробами ДРТ в анамнезі. Було проведено проспективне дослідження та клініко-лабораторний аналіз мікробіоценозу вагіни, цервікального каналу та порожнини матки у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі на базі МЦ ТОВ «Ісіда – IVF», за період з 2020-2021 рр. II групу склали 55 жінок репродуктивного віку з невдалими спробами ДРТ з хронічним ендометритом в анамнезі та 40 жінок репродуктивного віку без порушення фертильності, вони склали контрольну групу.

Результати комплексного дослідження вагінальної мікрофлори показали (таблиця 4.1), що нормобіоценоз виявляли у кожної п'ятої пацієнтки II групи (21,8%) і у більшій половині жінок групи контролю (75,0%) ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.1

#### Мікрофлора вагінальних виділень у обстежених жінок (абс.ч., %)

Показник	Групи дослідження		Статистична значимість відмінностей
	II група, n=55	КГ, n=40	
Нормобіоценоз	12 (21,8%)	30 (75,0%)	$p < 0,05$
Дефіцит лактобактерій	6 (10,9%)	4 (10,0%)	$p > 0,05$
Умовно-патогенна мікрофлора	21 (38,2%)	2 (5,0%)	$p < 0,05$
Багатоплідна вагтність	16 (29,1%)	5 (12,5%)	$p < 0,05$
Кольпіти, ендocerвіцити	26 (52,0%)	3 (7,5%)	$p < 0,05$

Примітка.  $p < 0,05$  – значимість відмінностей між II групою та КГ.

Дефіцит лактофлори мали пацієнтки всіх груп без значних статистичних відмінностей (10,9 і 10,0% відповідно),  $p > 0,05$ . Превалювання умовно-патогенної мікрофлори з вираженими персистентними характеристиками та реалізацією в БВ констатовано в половини пацієток II групи (38,2 і 29,1%) і значно рідше в групі контролю (5,0 і 12,5%) ( $p < 0,05$ ). Епізоди кольпіту та ендоцервіциту спостерігались у пацієток II групи достовірно частіше (52,0%,  $p < 0,05$ ), ніж в групі контролю – 7,5% ( $p < 0,05$ ).

Підтвердженням елімінації лактобактерій або різкого зниження їх кількості та захисної функції мікрофлори піхви виступала рН-метрія вагінальних виділень: відхилення значень від нормативних показників (рН 4,5-5,0) відзначено у переважній більшості пацієток II груп з ХЕ – 78,2% та у кожній третій жінки групи контролю – 30,0% ( $p > 0,05$ ).

Комплексне мікробіологічне дослідження виділень цервікального каналу у пацієток обох груп складалося з мікроскопічного, культурального досліджень і оцінки видового складу збудників за допомогою використання ПЛР-тесту.

У таблицях 4.2 і 4.3 представлені результати мікроскопічної оцінки секрету цервікального каналу, сумарної частоти виділення мікроорганізмів, якісний і кількісний склад мікрофлори цервікального каналу.

Таблиця 4.2

**Мікрофлора цервікального каналу у обстежених жінок (абс.ч., %)**

Мікроскопічне дослідження	КГ, n=40		II група, n=55		p
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Лейкоцити до 10 в п/зр	36	90,0	21	38,2	<0,001
Лейкоцити >25 в п/зр	4	10,0	34	61,8	<0,01

Примітка.  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  – значимість відмінностей між II групою та КГ.

Таблиця 4.3

**Мікрофлора цервікального каналу у жінок II групи (абс.ч., %)**

Види мікроорганізмів	II група, n=55	
	абс.ч	%
<i>Streptococcus</i> гр. В	10	18,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	13	23,6
<i>Streptococcus</i> гр. В + <i>Enterococcus faecalis</i>	14	25,5
<i>Prevotella melaninogenica</i>	18	32,7
<i>Peptostreptococcus</i> sp. + <i>Prevotella melaninogenica</i>	21	38,2

Таким чином, у 34 (61,8%) жінок II групи з безпліддям на тлі ХЕ в анамнезі виявлена виражена лейкоцитарна реакція. Що достовірно відрізняється від аналогічних показників жінок КГ, у яких в 4 (10,0%) спостереженнях кількість лейкоцитів була до 10 в полі зору ( $p < 0,01$ ).

Культуральне дослідження виділень цервікального каналу показало, що в усіх зразках матеріалу у жінок КГ ріст мікрофлори не виявлений. У пацієнток II групи при культуральному дослідженні діагностовано зростання умовно-патогенної мікрофлори факультативно-анаеробного походження у всіх спостереженнях. З них у 10 (18,8%) пацієнток мікрофлора цервікального каналу представлена монокультурами *Streptococcus* групи В, у 13 (23,6%) – *Enterococcus faecalis*, у 14 (25,5%) в складі асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів.

Дані ПЛР-тесту, при вивченні видового складу мікроорганізмів цервікального каналу (таблиця 4.4), свідчать про високу частоту виявлення у пацієнток II групи з ХЕ в анамнезі, асоційованих з ІПСШ, в порівнянні з результатами пацієнток КГ. Реєстрація *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* склала 15 (27,3%) та 4 (7,3%) спостережень відповідно, що не виявлялось у пацієнток КГ. Частота інфікування *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma genitalium* в цервікальному каналі за результатами ПЛР-тесту

перевищувала рівень діагностики у жінок КГ: 18,1% та 23,6% проти 5,0% та 2,5% відповідно ( $p < 0,01$ ). Частота реєстрації Herpes simplex virus I, II у жінок обох груп не відрізнялася ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.4

**ПЛР-тест секрету цервікального каналу у обстежених жінок (абс.ч., %)**

Мікрофлора	КГ, n=40		II група, n=55		p
	абс.ч	%	абс.ч	%	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-	4	7,3	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-	-	15	27,3	-
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2	5,0	10	18,1	<0,01
<i>Mycoplasma genitalium</i>	1	2,5	13	23,6	<0,01
Herpes simplex virus I, II	2	5,0	5	9,1	>0,05

Примітка.  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$  –значимість відмінностей між II групою та КГ.

При проведенні культурального дослідження вмісту порожнини матки (таблиця 4.5), в 41 (74,5%) спостереженні було виявлено, що превалює персистуюча урогенітальна інфекція.

Таблиця 4.5

**Мікрофлора порожнини матки у жінок II групи (абс.ч., %)**

Види мікроорганізмів	I група, n=55	
	абс.ч	%
<i>Streptococcus</i> групи B	4	7,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	12,7
<i>Streptococcus</i> гр. B + <i>Enterococcus faecalis</i>	8	14,5
<i>Prevotella melaninogenica</i>	12	21,8
<i>Peptostreptococcus</i> sp. + <i>Prevotella melaninogenica</i>	10	18,1
Всього	41	74,5



Урогенітальна інфекція була представлена різними поєднаннями умовно-патогенних та патогенних збудників, з них 18 (32,6%) – комбінація різних видів умовно-патогенної мікрофлори; у 19 (19,8%) – виявлено зростання монокультур умовно-патогенних мікроорганізмів в титрах  $10^6$  -  $10^8$ . У 4 (7,3%) спостереженнях виявлено зростання монокультури, представленої *Streptococcus* групи В, у 7 (12,7%) – *Enterococcus faecalis*. Необхідно відзначити, що в порожнині матки облигатні анаероби зустрічались тільки в складі асоціацій.

При проведенні комплексного мікробіологічного дослідження вмісту порожнини матки у пацієток II групи виявлена мікрофлора бактеріального походження. Тоді як у цій ж категорії пацієток при проведенні культурального аналізу в бактеріальному посіві зазначалося домінування представників умовно-патогенної мікрофлори, які в титрах перевищують  $10^6$  КУО/мл.

Аналіз ПЛР-тесту (таблиця 4.6) дозволив виявити у 23 (23,9%) пацієток II групи асоціації різних видів вірусів з міко- та уреаплазмами, хламідіями.

Таблиця 4.6

#### ПЛР-тест із порожнини матки у жінок I групи (абс.ч., %)

Види мікроорганізмів	II група, n=55	
	абс.ч	%
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6	10,9
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	9	16,4
<i>Mycoplasma genitalium</i>	5	9,1
Herpes simplex virus I, II	4	7,3

За даними ПЛР-діагностики, в II групі пацієток відзначене значне виявлення *Chlamydia trachomatis*: у кожної дев'ятої 6 (10,9%), а – *U. urealyticum* ( $> 10^6$  КУО/мл) – у кожної шостої 9 (16,4%), *Mycoplasma genitalium* склала 5 (23,6%) жінок з ХЕ. Мікробні асоціації превалювали в II групі жінок.

Інфікованість ендометрію значно відрізняється від мікробних контамінацій, виявлених в цервікальному каналі. Для всіх мікробних агентів: *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, Herpes simplex virus I, II – відзначається тенденція зменшення контамінації ендометрія в два рази в порівнянні з інфікованістю цервікального каналу.

### **Висновки**

Таким чином, характерною особливістю вагінальної флори при хронічному ендометриті є високий рівень дисбіотичних змін, що поєднується з високими показниками обсіменіння умовно-патогенною флорою. Мікробіотопи цервікального каналу та ендометрія при запальних процесах ендометрія характеризуються переважанням облигатно-анаеробних мікроорганізмів у вигляді асоціацій з вірусною інфекцією, значно частіше, більш ніж в 2 рази, виявились в ендocerвіксі в порівнянні з ендометрієм.

При подальшому дослідженні ідентифікація збудників корелювала з морфологічними ознаками запального процесу ендометрію, що, безумовно, є несприятливим фактором для настання і виношування вагітності, та вимагає проведення лікувальних заходів в цих жінок в прегравідарний період.

### **4.2 Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок з невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту**

Застосування ультразвукового методу дослідження, доповненого доплерометрією судин матки, дає змогу неінвазивно оцінити функціональний стан ендометрію, що відображає його рецептивність [125-138].

На II етапі нашого проспективного дослідження ми визначили діагностичну цінність ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза для оцінки стану ендометрію у досліджуваних в жінок. Для оцінки ефективності прегравідарної підготовки дослідження проведено в перiovуляторний період у фертильних циклах.

Згідно даних таблиці 4.7, у кожній третій обстеженій жінки II групи (38,1%,  $p_{1,2}>0,05$ ,  $p_{2,3}<0,05$ ) і III групи (38,1%,  $p_{1,2}>0,05$ ,  $p_{2,3}<0,05$ ) не виявлені критерії наявності ХЕ.

Таблиця 4.7

## Ультразвукове дослідження у обстежених жінок (абс., %)

Ознака	II група, n=55		III група, n=55		КГ, n=40		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Неоднорідність М-ехо	28 / 50,9		34 / 61,8		0 / 0		$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Невідповідність ендометрію фазі МЦ	16 / 29,1		18 / 32,7		0 / 0		$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Розширення порожнини матки	2 / 3,6		4 / 7,2		0 / 0		$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Ендометрій <7 мм	9 / 16,3		17 / 30,9		0 / 0		$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Поліп ендометрію	2 / 3,6		5 / 9,1		0 / 0		$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Вогнищева гіперплазія ендометрію	1 / 1,8		3 / 5,4		0 / 0		$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Нема ознак	21 / 38,1		19 / 34,5		40 / 100,0		$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}<0,05$ $p_{2,3}<0,05$
Середня товщина М-ехо в перiovуляторний період	9,1±0,08		7,6±0,9		9,3±0,1		$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,3}>0,05$ $p_{2,3}<0,05$

Примітка,  $p_{1,2}$  – достовірність між II і III групами;  $p_{1,3}$  – достовірність відмінностей між II і КГ;  $p_{2,3}$  – достовірність між III і КГ.

Середня товщина серединного М-ехо в перiovуляторний період у II групі становила  $9,1 \pm 0,08$  проти  $7,6 \pm 0,9$  мм у III групі та проти  $9,3 \pm 0,1$  мм у КГ і була статистично достовірною ( $p_{1,2} < 0,05$ ,  $p_{1,3} > 0,05$ ,  $p_{2,3} < 0,05$ ).

Серед найпоширеніших ознак ехографічного «неблагополуччя» була невідповідність ехоструктури ендометрію фази менструального циклу, виявлена в кожній третій (29,1%) пацієнтки в II групі та у III групі (32,7%;  $p_{1,2} > 0,05$ ) та не мала статистично значущих відмінностей. Така ехографічна ознака як неоднорідність М-ехо з переважанням гіперехогенних ділянок різної величини та форми мала найвищу частоту виникнення в II та III групах дослідження та становила 50,9 і 61,8% відповідно ( $p_{1,2} > 0,05$ ). Наявність гіперехогенних включень у структурі ендометрію, особливо при локалізації в базальному шарі є проявом осередкового фіброзу, який неминує виникає при ХЕ.

Більш рідкісною, але важливою діагностичною ознакою ХЕ на 5-7 добу менструального циклу і в перiovуляторний період було достовірне витончення М-ехо – тонкий ендометрій відмічався в 30,9% пацієток III групи проти 16,3% в жінок II групи ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Згідно отриманих даних в 3,6% випадків у жінок II групи та 7,2% випадків у жінок III групи ми спостерігали розширення порожнини матки, але ці відмінності були статистично недостовірні ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

У пацієток II групи нами були виявлені 1,8% випадків проти 5,4% у III групі гіперпластичні зміни в ендометрії ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

На рисунку 4.1 показано ультразвукові ознаки ХЕ, з виділенням макротипів. Ми спостерігали майже однакову частоту неоднорідної структури ендометрія в обох досліджуваних групах. Поліпи ендометрію, при гіперпластичному типі ХЕ діагностовані достовірне частіше: 3,6% випадків у жінок II групи проти 9,6% випадків у жінок III групи ( $p_{1,2} < 0,05$ ). Тонкий ендометрій спостерігався в 2 рази достовірно рідше при гіпопластичному типі ХЕ у обстежених жінок II групи (16,3%) порівняно з пацієтками III групи (30,9%)  $p_{1,2} < 0,05$ ; а вогнищева гіперплазія ендометрію – 1,8% випадків проти 5,4% ( $p_{1,2} > 0,05$ ) відповідно.



Рис. 4.1. Дані УЗД дослідження у обстежених жінок (%)

При доплерометричному дослідженні маткових артерій ми спостерігали зниження максимальної швидкості кровотока в обох досліджуваних групах порівняно з КГ ( $p_{1,2} < 0,001$ ,  $p_{1,3} < 0,00$ ,  $p_{2,3} < 0,001$ ) у кожній другій жінки (таблиця 4.8). Згідно представлених даних статистично значущих відмінностей в обох групах дослідження не показала мінімальна швидкість кровотоку в маткових артеріях: 3,49-4,30 см/с і 3,61-4,22 см/с у II та III групах проти 4,22-6,00 см/с в КГ. Що стосується індексу резистентності, то у II групі він становив – 0,83/0,80, у III групі – 0,84/0,83, а у КГ – 0,90 / 0,90 без статистично значущих відмінностей, але у пацієток з ХЕ він був на нижній межі норми.

Таблиця 4.8

**Допплерографія маткових артерій у обстежених жінок у I фазу циклу**

Показник	II група, n=55	III група, n=55	Контрольна група, n=40	p
<b><i>Права маточна артерія</i></b>				
Мах швидкість кровотоку	25,00 (24,80-47,00)	22,90 (16,20-39,25)	34,90 (24,00-47,00)	p <sub>1,2</sub> <0,00 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
Мін швидкість кровотоку	5,66 (3,49-6,84)	5,44 (3,61-6,68)	6,62 (6,00-8,30)	p <sub>1,2</sub> =0,759 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
IR	0,83 (0,70-1,00)	0,84 (0,70-0,90)	0,90 (0,83-1,00)	p <sub>1,2</sub> =0,268 p <sub>1,3</sub> =0,232 p <sub>2,3</sub> =0,210
PI	2,20 (1,69-2,90)	2,39 (1,53-2,95)	2,81 (2,44-3,25)	p <sub>1,2</sub> =0,932 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
<b><i>Ліва маточна артерія</i></b>				
Мах швидкість кровотоку	25,00 (24,80-40,45)	22,90 (18,90-33,00)	38,00 (23,00-42,00)	p <sub>1,2</sub> <0,001 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001
Мін швидкість кровотоку	5,00 (4,30-6,50)	4,88 (4,22-6,50)	4,88 (4,22-6,50)	p <sub>1,2</sub> =0,983 p <sub>1,3</sub> =0,899 p <sub>2,3</sub> =0,989
IR	0,80 (0,78-0,80)	0,83 (0,69-0,90)	0,90 (0,80-1,00)	p <sub>1,2</sub> =0,179 p <sub>1,3</sub> =0,729 p <sub>2,3</sub> =0,870
PI	2,20 (1,77-2,40)	2,29 (1,30-2,90)	2,80 (2,40-2,90)	p <sub>1,2</sub> =0,693 p <sub>1,3</sub> <0,001 p <sub>2,3</sub> <0,001

Примітка. p<sub>1,2</sub> – достовірність між II і III групами; p<sub>1,3</sub> – достовірність між II групою і КГ; p<sub>2,3</sub> – достовірність між III групою і КГ.

Дані отримані нами при доплерометрії маткових артерій свідчать про зниження маткового кровотоку, а саме: IR – 0,70/0,78 і 0,70/0,69 у пацієнок з ХЕ (по 25,0% пацієнок в обох досліджуваних групах), PI – 2,20, 2,39 проти 2,81 в КГ відповідно ( $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}<0,001$ ), що також характеризували зниження маткового кровотоку в жінок на ХЕ

Наше дослідження довело, що специфічність ультразвукового методу дослідження для діагностики ХЕ становила 96,6%, чутливість – 55,2%, загальна точність методу – 68,2%.

### **Висновки**

При УЗД тонкий ендометрій відмічався в 16,3% пацієнок II групи проти 30,9% ( $p_{1,2}<0,05$ ); при гіперпластичному макротипі ХЕ в обох групах переважали поліпи ендометрію, які у 2,5 рази частіше спостерігалися в пацієнок III групи – 9,6% проти 3,6% у жінок II групи ( $p_{1,2}<0,05$ ), при гіпопластичному макротипі ХЕ тонкий ендометрій у 2 рази частіше спостерігався у III групі; у кожній другій пацієнтки відзначалося зниження максимальної швидкості кровотоку у правій та лівій маткових артеріях порівняно з контрольною групою ( $p_{1,2}<0,001$ ,  $p_{1,3}<0,001$ ,  $P_{2,3}<0,001$ ); у 25,0% пацієнок у когортах II і III груп із ХЕ значення IR – 0,70/0,78 і 0,70/0,69 та PI 2,20 і 2,39 проти 2,81 відповідно ( $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}<0,001$ ) характеризували зниження маткової гемодинаміки. Специфічність методу становила 96,6%, чутливість – 55,2%, загальна точність методу – 68,2%.

### **4.3 Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту**

Важливим етапом діагностики хронічного ендометриту (ХЕ) є інвазивний метод візуалізації порожнини матки – гістероскопія та біопсія ендометрію з подальшим мікробіологічним та морфологічним дослідженням тканин. Незважаючи на велику кількість наукової інформації про різні аспекти проблеми ХЕ, слід зазначити високу частоту діагностичних помилок та значні труднощі розпізнавання даної нозології. Необхідність удосконалення існую-

чих алгоритмів діагностики ХЕ визначена суперечливістю результатів ультразвукових, ендоскопічних та морфологічних методів обстеження.

Згідно з накопиченим досвідом, гістероскопія безпечна та ефективна для розпізнавання ХЕ, та використовується як дослідження першого рівня [7, 139-141]. Переваги гістероскопії для діагностики ХЕ підтверджується далеко не всіма дослідниками. Проблеми гістероскопічної інтерпретації даних пов'язані з відсутністю типових макроскопічних ознак ХЕ, з вогнищевим характером запального процесу та стертими формами захворювання [4, 142, 143]. І. Т. Кишакевич та співавтори (2017) показали, що найбільш значні гістероскопічні ознаки у пацієток з порушенням менструального циклу на тлі ХЕ є нерівномірність фарбування ендометрію та гіперемія ендометрію [143]. Достовірних відмінностей серед таких гістероскопічних ознак, як виразність судинного малюнка, нерівномірність товщини ендометрію, наявність поліповидних складок ендометрію, авторами не наведено. Гістероскопія за макроскопічними ознаками дозволяє точно ідентифікувати ХЕ 32,9%. У той самий час ряд авторів довели можливість виявлення різних гістероскопічних варіантів ХЕ. Показано значну варіабельність даних про чутливість гістероскопії при діагностиці ХЕ та виявлення різних патоморфологічних варіантів захворювання [144-146]. Безперечним є думка, що в усіх випадках для верифікації діагнозу гістероскопія має закінчуватися прицільною біопсією ендометрію. При підозрі на ХЕ гістероскопія важлива для виключення всього спектра внутрішньоматкової патології, але для верифікації діагнозу завжди необхідно проведення морфологічного дослідження ендометрію. Застосування офісної гістероскопії може значно розширити можливості методу та зробити його доступнішим у клінічній практиці [147, 148].

Аналіз найбільш важливих діагностичних ознак хронічного ендометриту (ХЕ) у пацієток II та III груп представлені в таблиці 4.9. Гістероскопічною ознакою ХЕ, була нерівномірна товщина ендометрію, яка склала у 21 (75,0%) пацієток II групи та у 20 (74,1%) III групи, що, на наш погляд,



обумовлено набряком слизової оболонки. Статистично значимих відмінностей даної ознаки в досліджених групах нами не отримано ( $p>0,05$ ). Оцінка забарвлення слизової оболонки показала ознаку запалення – гіперемія слизової оболонки, яка зустрічалась в кожній другій пацієнтки II групи – 16 (57,1%) і III групи – 15 (55,5%) відповідно ( $p>0,05$ ).

Таблиця 4.9

**Гістероскопічні ознаки хронічного ендометриту у обстежених пацієнток на 7-11-й д.м.ц. (абс.ч., %,  $M\pm m$ )**

Ознаки	II група, n=28		III група, n=27		p
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
Нерівномірна товщина ендометрія	24 (85,7)		23 (85,1)		$p>0,05$
Нерівномірний колір слизової	6 (21,4)		7 (25,9)		$p>0,05$
Гіперемія слизової	16 (57,1)		15 (55,5)		$p>0,05$
Бліда слизова	7 (25,0)		7 (25,9)		$p>0,05$
Судиний рисунок виражений	18 (72,0)		17 (62,9)		$p>0,05$
Судиний рисунок не виражений	9 (36,0)		8 (29,6)		$p>0,05$
Точкові крововиливи	4 (14,3)		3 (11,1)		$p>0,05$
Середня кількість виявлених ознак на один випадок	4,1 $\pm$ 0,1		3,9 $\pm$ 0,2		$p>0,05$

Примітка. p – статистична значущість відмінностей між II і III групами.

В кожній п'ятій жінки досліджених груп відзначено нерівномірне забарвлення слизової оболонки – 6 (21,4%) та 7 (25,9%) відповідно,  $p>0,05$ . Точкові крововиливи слизової оболонки зустрічалися рідше – у кожній сьомій пацієнтки II групи та у кожній десятій III групи та склали 14,3 та 11,1% ( $p>0,05$ ) відповідно.

Таким чином, за сукупністю гістероскопічних ознак діагноз ХЕ був правомірний в 85,7% пацієток II групи та у 85,1% пацієток III групи, нормальна гістероскопічна картина відзначена у 14,3 та 14,9% жінок відповідно.

Гістероскопічна візуалізація порожнини матки дозволила виявити значний спектр змін слизової оболонки матки (таблиця 4.10), оцінити поширеність патологічного процесу, провести видалення зміненої тканини під безпосереднім оптичним контролем.

Таблиця 4.10

**Патологічні зміни ендометрія при хронічному ендометриті у обстежених пацієток на 7-11 д.м.ц., (абс.ч.,%,  $M \pm m$ )**

Патологічні зміни ендометрія	II група, n=28		III група, n=27		p
	абс. ч.	%	абс. ч.	%	
Поліпи ендометрія	9 (32,1)		4 (14,8)		p < 0,05
Осередкова гіперплазія ендометрія	2 (7,1)		3 (11,1)		p < 0,05
Гіпоплазія ендометрія	2 (7,1)		2 (7,4)		p > 0,05
Вогнещевий фіброз ендометрія	3 (10,7)		2 (7,4)		p > 0,05
Внутрішньоматкові сінехії	1 (3,5)		1 (3,7)		p > 0,05
Середня кількість патологічних змін на один випадок	0,6±0,1		0,4±0,1		p > 0,05

Примітка. p – статистична значущість відмінностей між II і III групами.

Важливою гістероскопічною ознакою у жінок з репродуктивними невдачами при ХЕ були множинні мікрополіпи розміром менше 1 мм, які виглядали як нерівномірна товщина ендометрію. Поліпи ендометрію виявлялись у кожній третій жінки в II групі (32,1%) та у 2,2 рази рідше (14,8%)

серед пацієток III групи. Проведено резектоскопічне видалення поліпів ендометрію, при подальшому гістологічному дослідженні виявлено структуру залозисто-фіброзних поліпів. Внутрішньоматкові синехії були розсічені, при виявленні атрофії слизової та осередкового фіброзування ендометрію проведена біопсія для подальшої гістологічної верифікації. Видалення ендометрію вакуум-аспірацією проведено пацієткам, у яких ми виявляли такі гістероскопічні ознаки, як нерівномірна товщина слизової оболонки, вогнищева гіперплазія ендометрію. При візуалізації порожнини матки виявлено різні гістероскопічні ознаки ХЕ, сукупність яких дозволила виділити варіанти макротипів: гіперпластичний, гіпопластичний, без ознак гіпер- і гіпоплазії. У II групі гіперпластичний макротип ХЕ зустрічався у 39,3% (11) проти 25,9% (7) серед пацієнтів III групи ( $p < 0,05$ ). Гіпопластичний макротип ХЕ в досліджених групах спостерігався у 21,4% (6) та 18,5% (5) відповідно ( $p > 0,05$ ). ХЕ без ознак гіпер- та гіпоплазії становив 39,2% (11) серед пацієток II групи та 44,4% (15) у III групі ( $p < 0,05$ ).

При діагностиці ХЕ нами отримані такі дані про специфічність, чутливість та загальну точність гістероскопічного методу дослідження: специфічність методу склала 33,3%, чутливість – 91,1%, загальна точність методу – 89,4%.

### **Висновки**

Аналіз діагностичної значущості гістероскопії показав, що за сукупністю гістероскопічних ознак діагноз ХЕ виявився правомірним у 85,7% та у 85,1% у пацієнтів. із невдалими спробами ДРТ в анамнезі на тлі хронічного ендометриту. В цих пацієнтів переважав гіперпластичний макротип ХЕ – 39,3%. Встановлено, що гістероскопія при диференціальній діагностиці макротипів ХЕ володіє низькою специфічністю (33,3%), але високою чутливістю (91,1%) та діагностичною точністю (89,4%). Діагностична цінність методу гістероскопії виявилася вищою при гіперпластичному макротипі ХЕ, що, в свою чергу, сприяло не тільки візуалізації патологічного процесу, але й раціональному видаленню змінених ділянок тканини.

#### **4.4 Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнток після невдалих спроб ДРТ**

«Золотим» стандартом діагностики хронічного ендометриту є патоморфологічне дослідження тканин ендометрію. Ендометрій є «дзеркалом», що відбиває патологічні процеси, що відбуваються в органах малого таза при запальних захворюваннях органів малого таза. Труднощі діагностики ХЕ пов'язані з необхідністю морфологічного підтвердження діагнозу [149, 150]. На зміну вишкрібанню порожнини матки, що вимагає госпіталізації в стаціонар, прийшов менш травматичний метод діагностики – аспіраційна біопсія ендометрію, яку можна проводити в амбулаторних умовах. При цьому діагностична точність цього дослідження відповідає 85-98% [151, 152]. Можливість використання цього простого у виконанні та високоінформативного методу дослідження ендометрію значно підвищує перспективи діагностичного пошуку, щодо виявлення хронічного ендометриту на поліклінічному етапі обстеження. На думку низки авторів, немає чіткого розподілу між гострим і хронічним запаленням в ендометрії. Це пов'язано з тим, що в морфологічному дослідженні запальні інфільтрати, зазвичай, схожі за складом. Також, на думку ряду авторів, на сьогоднішній день велика кількість ХЕ протікає з відсутністю класичних ознак при гістологічному дослідженні. Це пов'язано з широким використанням антибактеріальних препаратів. Сформульовані такі гістологічні ознаки ХЕ: наявність запальних інфільтратів, що розташовуються частіше вогнищево і мають вигляд «лімфоїдних фолікулів», що складаються з лімфоцитів та макрофагів; розвиваються за рахунок гіперплазії актинових міофібрил гладком'язових клітин, склеротичні зміни стінок спіральних артерій, а також вогнищевий фіброз строми [153]. Досить часто в гістологічному препараті виявляють лише одну-дві ознаки з перерахованих вище загально-визнаних критеріїв («неповна морфологічна картина ХЕ»), що викликає великі труднощі в постановці діагнозу. Для верифікації діагнозу хронічного ендометриту необхідно два та більше морфологічні критерії захворювання. У разі

виявлення однієї з морфологічних ознак необхідно враховувати результати комплексного обстеження – дані анамнезу, клінічні прояви захворювання, результати мікробіологічного тестування [52, 56, 75, 154-159].

На сьогоднішній день велика увага в діагностиці ХЕ приділяється імуногістохімії. Незважаючи на те, що на даний момент велика увага приділяється проблемі ендометріальної дисфункції, не розроблено єдиного алгоритму імуногістохімічної діагностики ХЕ.

Ендометрій багатий на різноманітні імунокомпетентні клітини. За даними літератури, для ХЕ характерно збільшення кількості моноцитів/макрофагів (CD14+) і NK-клітин (CD56+) у проліферативну фазу, а також підвищення загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+) [160-164]. Більшість морфологів збігаються в думці, що для верифікації ХЕ обов'язковим є виявлення плазматичних клітин, які не виявляються у здоровій тканині ендометрія.

Вперше плазматичні клітини у стромі ендометрію, як ознака ХЕ були описані в 1908 р.. Серед гістологічних ознак ХЕ наявність стромального інфільтрату плазматичних клітин в ендометрії – найспецифічніша та найчутливіша ознака. Основою гістологічної верифікації ХЕ слід вважати запальну інфільтрацію, що складається з лімфоцитів, макрофагів та плазматичних клітин, грануляційних композитів у стромі ендометрію, ведуться гострі дискусії про гістофізіологічні особливості ендометрія. Багато авторів вважають, що наявність CD138 в біоптатах ендометрію є основним критерієм для встановлення діагнозу ХЕ. Низка вчених дійшли думки, що визначення CD138 як маркера плазматичної клітини слід вважати «золотим стандартом» діагностики ХЕ. Специфічність та чутливість ідентифікації плазматичних клітин склали 65 та 78% відповідно [164]. Доведено, що при визначенні ІГХ-методом наявності маркера плазматичних клітин (CD138) у пацієток з ХЕ виявлення склало 100%, у той час як при використанні світлової мікроскопії цей показник становить 68%.

Внаслідок хронічного запального процесу в ендометрії відбувається порушення рецептивності ендометрію до стероїдних гормонів. Як правило, це виявляється у значному посиленні експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону (в 2 рази); при цьому експресія рецепторів прогестерону більш виражена, ніж до естрогену. Таким чином, при ХЕ співвідношення E2/П в епітелії становить 0,97 (у нормі – 1,42), E2/П у стромі – 0,41 (у нормі – 0,58) [23, 165, 166].

Отже, хронічний запальний процес значно змінює функціональний потенціал тканини. Враховуючи складність будови та здатність до циклічної трансформації, в ендометрії такі зміни особливо виражені та складні для корекції. При цьому рецептивність ендометрію складається з багатьох факторів, кожен з яких вимагає оцінки.

Патогенетично обґрунтована прегравідарна підготовка жінок у програмах ДРТ на тлі ХЕ дозволить відновити структуру та функціональну активність ендометрію та нівелювати фактори, що перешкоджають настанню та нормальному розвитку вагітності.

На II етапі проспективного дослідження ми проаналізували морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію у пацієток з хронічним ендометритом після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій.

Імуноморфологічне дослідження ендометрію є невід'ємною частиною стандарту обстеження пацієток із хронічним ендометритом. Для вивчення імуноморфологічної характеристики ендометрію у хворих на хронічний ендометрит проведена оцінка результатів біопсії ендометрію, проведеної на 5-7 та 19-21-й дні менструального циклу за допомогою аспіраційної кюретки пайпель.

Патоморфологічне дослідження ендометрію виявило характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у

стромі ендометрію, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та вустя залоз, нерівномірно виражений фіброз стромі, склеротичні зміни стінок спіральних артерій. У всіх обстежених відзначалися дві та більше морфологічні ознаки хронічного ендометриту (таблиця 4.11).

Таблиця 4.11

**Морфологічні ознаки хронічного ендометриту (абс.ч., %)**

Ознаки	II група, n=55	КГ, n=40
Лімфоплазмочитарна інфільтрація	54,2±5,2*	7,6±3,5
Лімфоїдна інфільтрація	35,3±6,5*	0
Фіброз стромі	48,4±6,9*	3,3±3,3
Зміни в судинах мікроциркуляторного русла	38,0±6,6*	0

Примітка. \* – статистична значущість відмінностей між II групою та КГ,  $p < 0,05$ .

При морфологічному дослідженні в ендометрії завжди виявлялися скупчення лімфоцитів різного ступеня виразності, плазматичних клітин, макрофагів, оточених фібробластами. Лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати частіше розташовувалися локально навколо залоз та судин або дифузно у базальному та функціональному шарах ендометрію. У пацієток з хронічним ендометритом II група виявлено збільшення макрофагів та моноцитів, які представлені як у залозистих структурах ендометрію, так і у стромі. При ХЕ відзначено збільшення в залозах та стромі ендометрію числа макрофагів та моноцитів – 31,3±2,9% проти 2,3±0,1% у контролі ( $p < 0,05$ ).

У стромі ендометрію, навколо спіральних артерій та в базальних відділах, відзначалися виражені склеротичні зміни з накопиченням колагену. (рис. 4.2 та 4.3).

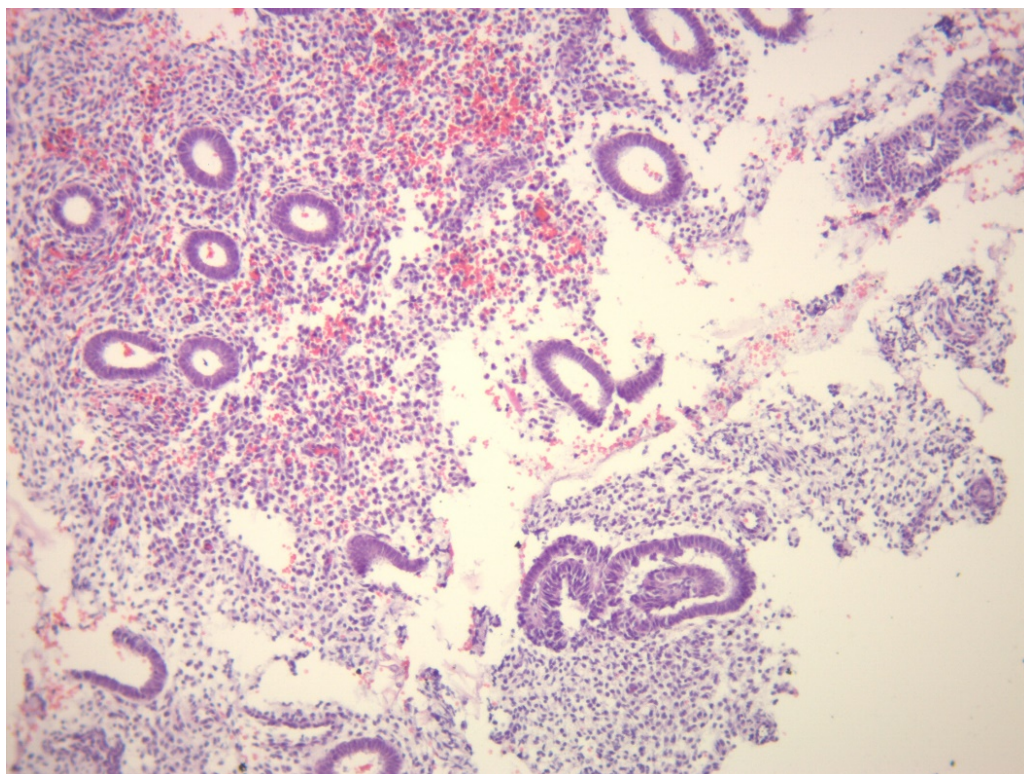


Рис. 4.2 Дифузна запальна, лейкоцитарна інфільтрація ендометрія, розлад мікроциркуляції, крововиливи

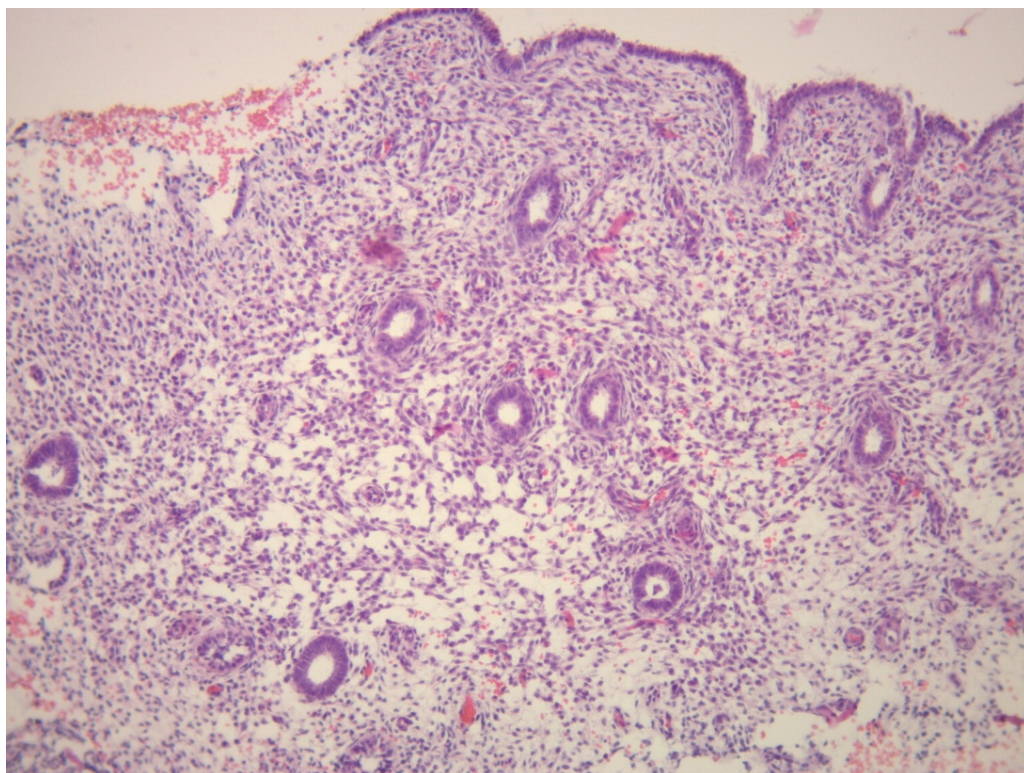


Рис. 4.3 Дифузна запальна, лейкоцитарна інфільтрація ендометрія, розлад мікроциркуляції, крововиливи,  $\times 200$



Необхідно відзначити збільшення проліферативної активності клітин епітелію залоз та стромы ендометрію на 5-7-й день менструального циклу у пацієнок II групи в порівнянні з аналогічними показниками фази секретії в КГ. Проліферація залозистих та стромальних клітин, виявлена на 19-21-й дні менструального циклу, супроводжувалася інтенсифікацією процесів програмованої клітинної загибелі в покривному та залозистому епітелії ендометрію, що характеризувалось структурними змінами ядер клітин – крайове стояння хроматину, появою каріорексису та каріопікнозу. Виразність цих змін була максимальною в II фазу менструального циклу, значно менше чим в I фазу менструального циклу, та визначалася на базальному рівні в КГ. У стромі ендометрію відзначалася поява судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 4.4 та 4.5).

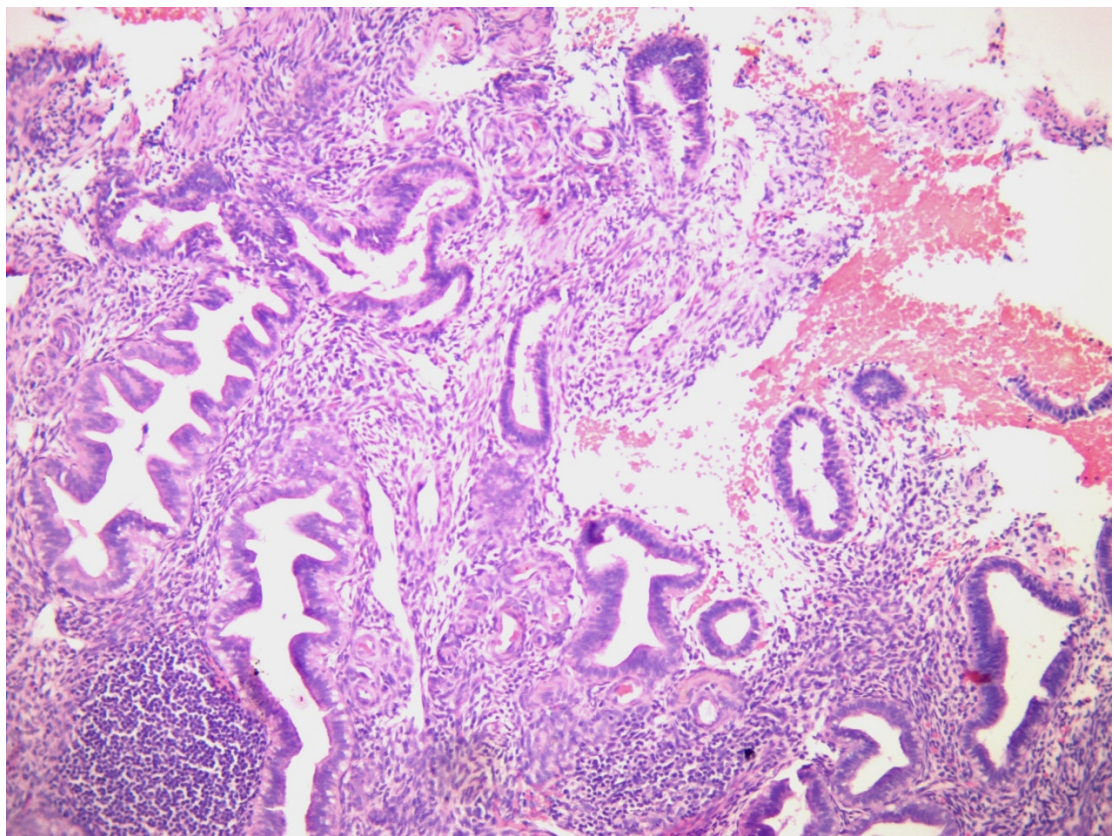


Рис. 4.4 Склероз стромы ендометрію з помірною запальною інфільтрацією,  $\times 200$

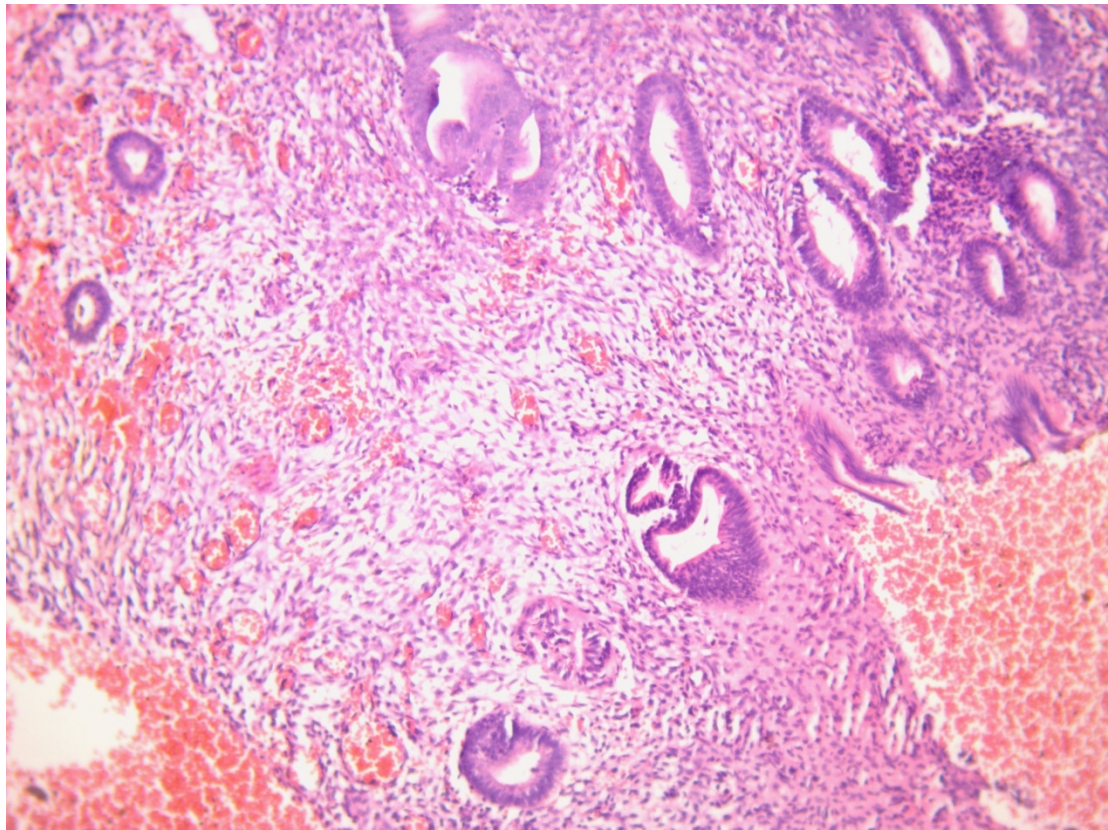


Рис. 4.5 Склероз стромы эндометрію з помірною запальною інфільтрацією,  $\times 200$

Наявність в ендометрії комплексу клітин, що опосередковують механізми імунної відповіді – плазматичні клітини, макрофаги, лімфоцити, фібробласти, наявність внутрішньоядерних включень у покривному та залозистому епітелії, патогномонічних для вірусних інфекцій – наочно демонструють етіопатогенетичні механізми розвитку ХЕ, що має принципове значення в комплексній терапії цієї категорії пацієнток. У КГ вивчення пайпель-біоптатів ендометрію продемонструвало відсутність ознак хронічного ендометриту на 5-7-й день циклу. Морфометричні дослідження ендометрію на 22-24-й день характеризувались наявністю змін, пов'язаних з фазою секреції – хвилеподібний матковий епітелій, представлений війчастими клітинами з вираженою щітковою облямівкою та значним числом маткових залоз з наявністю функціонально активного циліндричного епітелію та великої кількості секрету, в стромі ендометрію переважала предецидуальна реакція.

Для подальшої деталізації виявлених морфологічних змін ендометрію проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів та прогестерону (ER, PgR), вміст і співвідношення яких у поєднанні з етіологічною складовою (бактеріальна та вірусна інфекція) визначають етапність та обсяг лікувально-діагностичних заходів при проведенні передгравідарної підготовки у хворих на хронічний ендометрит.

Функціональна спроможність ендометрію залежить й не так від вмісту стероїдних гормонів і морфологічної структури ендометрію, як від його рецептивності, тобто кількості функціонально повноцінних рецепторів до відповідних стероїдних гормонів. Зміни експресії рецепторів естрогенів у пацієток з ХЕ характеризувались зниженням рівня експресії рецепторів естрогенів залоз та строми при порівнянні з КГ та при порівнянні рівня експресії в I та II фазах менструального циклу. Рівень експресії рецепторів естрогенів залоз та строми відповідав помірним значенням – H-score  $126,0 \pm 11,5$  та H-score  $138,8 \pm 9,0$  на 5-7-й день менструального циклу та знижувався до 19-22 дня до Hscore  $100,0 \pm 6,5$  та H-score  $103,7 \pm 7,4$  відповідно (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12

**Рецептори естрогенів та прогестерону в ендометрії в обстежених пацієток в залежності від фази менструального циклу**

Показники, H-score	II група, n = 55		КГ, n = 40	
	I фаза м.ц.	II фаза м.ц.	I фаза м.ц.	II фаза м.ц.
ER, залози	$126,0 \pm 11,5^{* **}$	$100,0 \pm 6,5^{*}$	$162,2 \pm 10,4$	$140,4 \pm 9,2$
ER, строма	$138,8 \pm 9,0^{* **}$	$103,7 \pm 7,4^{*}$	$171,0 \pm 9,6$	$159 \pm 11,5$
PgR, залози	$145,5 \pm 7,7^{* **}$	$55,5 \pm 10,4^{*}$	$194,4 \pm 17,6$	$188,0 \pm 9,8$
PgR, строма	$133,0 \pm 16,$	$122 \pm 16,1^{*}$	$147,9 \pm 10,4$	$123,6 \pm 8,4$

Примітка. \* – статистична значущість відмінностей між II та КГ,  $p < 0,05$ ; \*\* – статистична значущість відмінностей між I та II фазами м.ц. в II групі,  $p < 0,05$ .

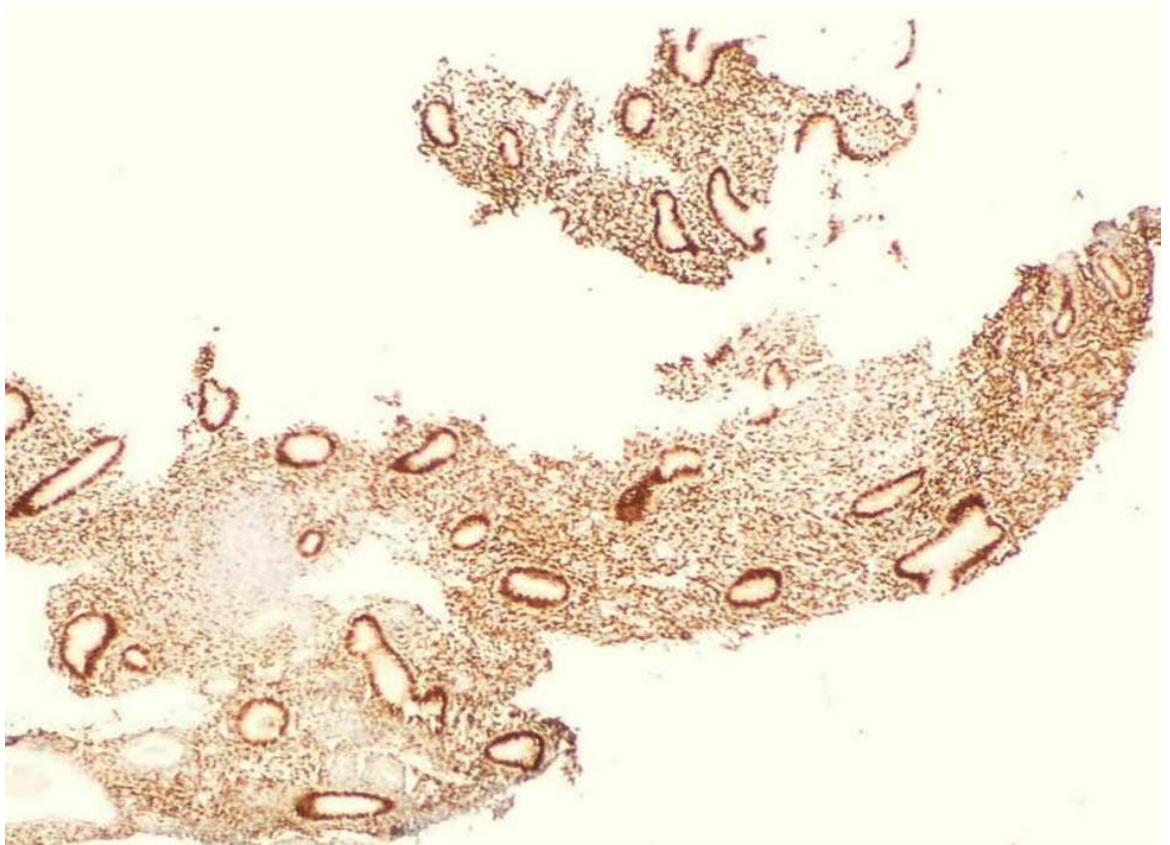


Рис. 4.6 Помірна експресія рецепторів естрогенів в клітинах епітелія, стромі та екстрацелюлярном матриксі ендометрію. Непрямий імунопероксидазний метод з антитілами до ER,  $\times 200$

Визначення рецепторів прогестерону виявило переважно зниження рівня експресії в залозах як у порівнянні з показниками здорових жінок, так і у фазу секреції в порівнянні з фазою проліферації. Експресія рецепторів прогестерону характеризувалась помірним рівнем їх визначення у стромі та залозах – H-score  $133,0 \pm 16,1$  та H-score  $145,5 \pm 7,7$ , що відрізнялося від показників КГ – H-score  $147,9 \pm 10,4$  та H-score  $194,4 \pm 17,6$  відповідно. Динаміка змін вмісту рецепторів прогестерону протягом менструального циклу відзначалася лише в залозах та залишалася на одному рівні в стромі та у фазу проліферації та у фазу секреції. Так, при дослідженні рецепторів прогестерону в стромі на 5-7-й день вміст рецепторів відповідав значенням H-score  $133,0 \pm 16,1$  та на 19-22 день – H-score  $122,0 \pm 16,1$ . Значне зниження рівня

експресії рецепторів прогестерону виявлялося в залозистому компоненті ендометрію залежно від фази менструального циклу – H-score  $145,5 \pm 7,7$  у фазу проліферації проти H-score  $55,5 \pm 10,4$  у фазу секреції.

Зрозуміло, що виражене зниження кількості рецепторів прогестерону в секреторну фазу зумовлює порушення децидуалізації ендометріальних клітин. Однак, помірно виражений рівень експресії стероїдних рецепторів, коли H-score  $>100,0$  передбачає можливість ефективного використання в предгравідарній підготовці гормонівмісних препаратів (рис. 4.7).

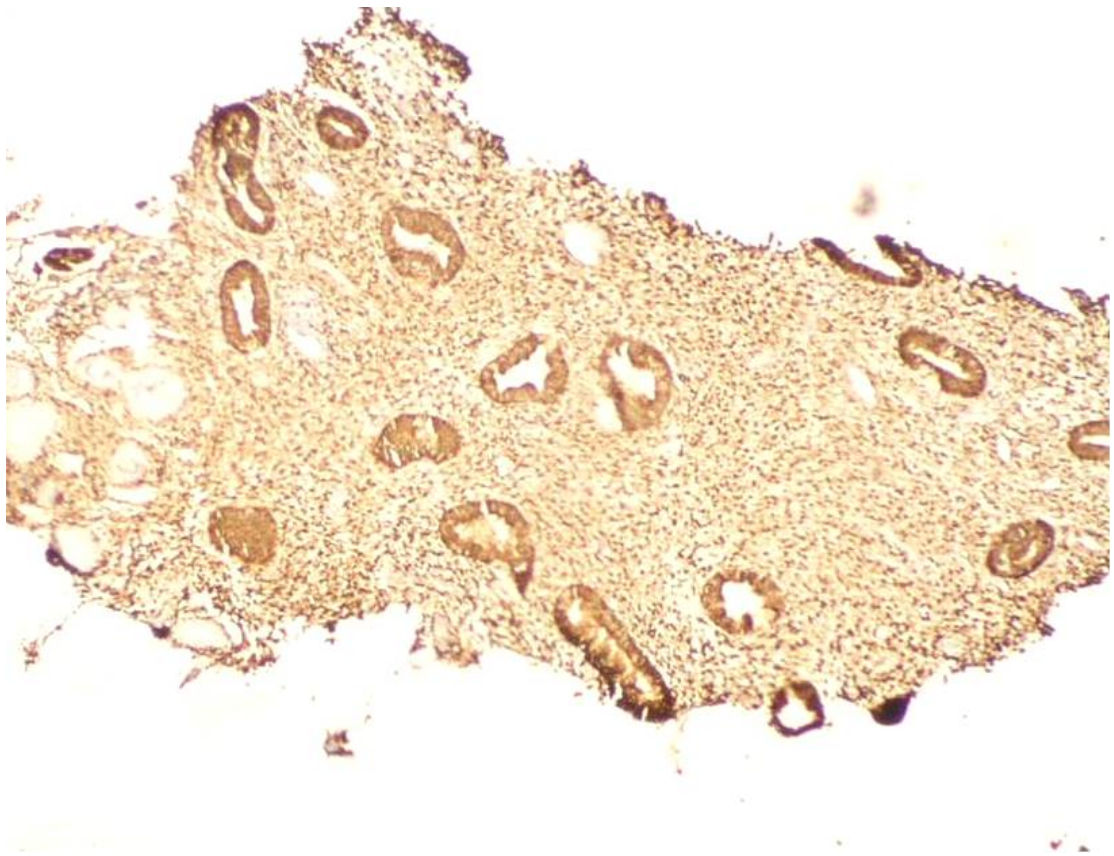


Рис. 4.7 Помірна експресія рецепторів прогестерону в клітинах строми та залоз ендометрію. Непрямий імунопероксидазний метод з антитілами до PgR,  $\times 120$ .

Експресія маркера плазматичних клітин (syndecan-1 – CD138) в ендометрії була виявлена у 76,4% пацієток ( $n=42$ ) II групи і не була виявлена в жодній пацієнтки КГ ( $p<0,05$ ).

## **Висновки**

Таким чином, проведене імуноморфологічне дослідження ендометрію у пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій, на тлі хронічного ендометриту, показує, що запальні зміни в тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені на 5-7-й день менструального циклу – наявність плазматичних клітин, фіброз строми, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону Ці морфологічні зміни зберігаються у секреторній фазі менструального циклу, з найбільш значущими проявами – зниження рівня рецепторів прогестерону.

### **Основні наукові роботи, в яких відображено результати розділу 4:**

1. Гайдук АД. Мікробіоти піхви, каналу шийки матки та порожнини матки при хронічному ендометриті. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1(3):64-71.

2. Гайдук АД, Турбаніст СВ. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. Український журнал «Здоров'я жінки». 2021;1(157):19-25.

3. Гайдук АД, Романенко ТГ. Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;1(158):4-7. DOI: 10.15574/HW.2022.158.4.

4. Романенко ТГ, Гайдук АД. Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3(58):27-33. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262368>

## РОЗДІЛ 5

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕГРАВІДАРНОЇ ПІДГОТОВКИ В ПАЦІЄНТОК ПІСЛЯ НЕВДАЛИХ СПРОБ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

Прегравідарною підготовкою та реабілітацією жінок із репродуктивними невдачами займається багато дослідників [11, 12, 167-169]. Доведено, що втручання в порожнину матки призводять до деструктивних змін імуннокомпетентних клітин тканин ендометрія та провокують розвиток хронічного аутоімунного процесу [11, 170]. Існує поняття рецептивності ендометрія, яку визначають як комплекс структурно-функціональних характеристик ендометрія з чіткими тимчасовими та просторовими константами, що характеризують здатність ендометрія до імплантації та виношування вагітності [170-174]. Однак немає єдиного чіткого погляду на патогенез хронічного ендометриту (ХЕ), механізми формування і взаємозв'язку різних змін ендометрія та можливість їхнього прогнозування, що перешкоджає стандартизації терапії та погіршує репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку. Аналіз літератури останніх років вказує на відсутність акцентів на необхідність комплексної реабілітації пацієнток після невдалих спроб після допоміжних репродуктивних технологій, а це, своєю чергою, створює передумови формування ХЕ [172, 173, 175].

У сучасному ракурсі ХЕ не можна розглядати як класичний гнійно-запальний процес, тому в переважній більшості пацієнток терапія антибіотиками патогенетично не обґрунтована [176-179]. Хронічне запалення в ендометрії пов'язане зі структурними та функціональними змінами тканини. Морфологічна перебудова покривного епітелію, залоз та стромы ендометрія може перебігати по-різному, у зв'язку з чим морфологи виділяють повну та неповну його форми. Клініцистами зроблено спроби виділення різних макротипів ХЕ з урахуванням застосовуваних діагностичних методів [180-182].

Об'єднувальним фактором при будь-якому варіанті ХЕ слугують мікроциркуляторні та склеротичні зміни в зоні ушкодження, які викликають ішемію тканини та активують ангіогенез [183-186]. Продукція ангіогенних факторів в ендометрії прямо залежить від рівня експресії стероїдних рецепторів і біологічних ефектів стероїдних гормонів. Цей механізм забезпечує нормальне формування судин ендометрія та міометрія, як поза вагітністю, так і під час періоду гестації, а також лежить в основі ангіогенних порушень в умовах системної запальної відповіді [187].

Відсутність науково-обґрунтованої системи ведення жінок із репродуктивними невдачами на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі ХЕ. Різноспрямовані імунологічні події, що розвиваються при різних варіантах ХЕ, створюють передумови для призначення терапії, що перешкоджає відторгненню ембріона як генетично чужорідного, проте терапія, спрямована на усунення імунної дисфункції ендометрія на етапі прекоцепції, потребує диференційного підходу [12, 36, 188]. Отже, рутинні оздоровчі заходи після настання вагітності суттєво не впливають на перинатальний результат, не підлягає сумніву, що вони мають бути патогенетично обґрунтовані та розпочаті в період прекоцепції, що відповідає сучасним постулатам стратегії перинатального ризику.

На III етапі нашого проспективного дослідження ми розробили, впровадили та оцінили ефективність комплексної прегравідарної підготовки в пацієнток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ. На етапі планування вагітності проведено прекоцепційну підготовку 55 жінкам репродуктивного віку з ХЕ та повторними невдалими спробами ДРТ. Ці жінки становили II (основну) групу дослідження. До III групи (порівняння) увійшло 55 жінок репродуктивного віку з ХЕ та повторними невдалими спробами ДРТ, і ці жінки не застосовували розроблену нами прекоцепційну підготовку, вони проходили обстеження та лікування подружніх пар відповідно до наказів МОЗ України.



Після проведеної комплексної оцінки (мікробіологічної, гістероскопічної, імуноморфологічної) стану ендометрія в досліджуваних жінок II групи визначено такий обсяг лікувально-діагностичних заходів:

- видалення патологічних утворень ендометрія з порожнини матки при гістероскопії;
- антибактеріальна терапія (суворо за показаннями) у разі виявлення причиннозначущої флори в кількісному значенні та з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів; селективні нестероїдні протизапальні препарати (Целекоксиб для перорального застосування в дозуванні 200 мг на добу протягом 5-10 діб);
- коригування метаболічних та імунологічних порушень полімерним імуномодулятором, що діє на фагоцитарну та гуморальну ланку імунітету з антиоксидантною активністю (свічки азоксимеру броміду (Поліоксидоній) 12 мг інтравагінально щодня протягом 10 діб);
- реабілітаційна терапія антисептиками з урахуванням обсіменіння генітального тракту патогенними інфектами (Цитіал);
- для відновлення та підтримання нормоценозу піхви – пробіотики (Гінофлор, Вагісан) по одному вагінальному супозиторию на добу протягом 10 діб.

Для відновлення рецептивності та адекватної трансформації ендометрія використано індивідуалізовану гормональну терапію в циклічному режимі з урахуванням виявлених макротипів ХЕ:

- при гіперпластичному макротипі ХЕ – мікронізований прогестерон (Утрожестан по 400 мг на добу з 14 д.м.ц. до 26 д.м.ц.);
- при гіпопластичному макротипі ХЕ – 17 $\beta$ -естрадіол (Естрожель 0,75 мг; 1,5 мг; 3 мг; 4,5 мг на добу трансдермально або Прогінова 2 мг, 4 мг, 6 мг на добу перорально) та мікронізований прогестерон (Утрожестан у дозі 400 мг на добу з 14 д.м.ц. до 26 д.м.ц.);
- при ХЕ без гіпер- та гіпоплазії – 17 $\beta$ -естрадіол (Естрожель 1,5 мг; 3 мг на добу трансдермально або Прогінова 2 мг, 4 мг на добу перорально) та

мікронізований прогестерон (Утрожестан у дозі 400 мг на добу з 14 д.м.ц. до 26 д.м.ц.).

Критерієм ефективності гормональної терапії визнано показники серединного М-ехо 8 мм та більше в періовуляторний період із появою локусів ендометріального кровоплину.

Проведення програми ембріотрансферу: 55 пацієнткам II групи та 55 пацієнткам групи порівняння III групи проведено підготовку ендометрія для переносу вітрифікованих ембріонів у порожнину матки за допомогою замісної гормонотерапії за коротким протоколом з 2-3 д.м.ц. із застосуванням препаратів 17 $\beta$ -естрадіол (Естрожель 2,5 мг; 3 мг на добу трансдермально або Прогінова 4 мг, 6 мг на добу перорально) та мікронізованого прогестерону (Утрожестан у дозі 600 мг на добу). Ультразвукове дослідження (УЗД) виконано за 7-10 діб після початку застосування естрогенів. При товщині ендометрія понад 8 мм призначено препарати прогестерону та визначено дату перенесення ембріонів у порожнину матки.

Ембріотрансфер здійснено під контролем УЗД (апарат «Toshiba Hario MX SSA-660 A», Японія) за допомогою трансабдомінального датчика. Перенесення ембріонів проведено всім пацієнткам, середня кількість ембріонів на перенесення в порожнину матки становила  $1,62 \pm 0,13$ , товщина ендометрія –  $9,6 \pm 0,4$  мм. Передтрансферну підтримку проведено з моменту досягнення товщини ендометрія понад 8 мм, але не раніше 7 діб після призначення естрогенів, та продовжено (після перенесення ембріонів у порожнину матки) мікронізованим прогестероном інтравагінально у дозі 600 мг на добу протягом 14 діб.

Відсоток настання вагітності за визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини на ембріотрансфер становив у II групі 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок) у III групі ( $p < 0,05$ ).

На наступному етапі дослідження вивчено особливості перебігу періоду гестації, пологів і перинатальні результати в цих групах дослідження. У 12 тиж-

нів вагітності діагностували по 3 випадки дихоріальної діамніотичної двійні (ДХ ДА) в обох досліджуваних групах. Протягом I триместру вагітності відбулося самовільне переривання вагітності в 1 пацієнтки II групи, що становило 3,8% випадків, та у 2 пацієнток III групи, що становило 10,5% випадків ( $p < 0,05$ ).

Виявлено, що у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку, значно рідше порівняно з групою порівняння діагностували такі ускладнення вагітності, як загроза переривання вагітності в I та II половині гестації, передчасні пологи, плацентарна дисфункція, синдром затримки росту плода, патології амніону (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1

**Ускладнення вагітності в жінок досліджуваних груп (абс.,%)**

Ускладнення вагітності	II група, n=26/25	III група, n=19/17
Загроза переривання I половини вагітності	4 (15,3)*	6 (31,6)
Істміко-цервікальна недостатність	3 (11,5)	5 (26,3)
Загроза передчасних пологів	6 (24,0)**	9 (52,9)
Прееклампсія	2 (8,0)*	3 (17,6)
Плацентарна дисфункція	4 (15,3)*	6 (35,3)
Затримка росту плода	1 (4,0)**	4 (23,5)
Гестаційна анемія	5 (20,0)*	8 (47,1)
Полігідрамніон, олігогідрамніон	1 (4,0)	4 (23,5)
Передлежання плаценти	0	2 (11,8)

Примітка. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  – значущість відмінностей між II та III групами.

У II групі жінок були достовірно нижчими порівняно з жінками III групи такі ускладнення вагітності, як загроза переривання першої поло-

вини вагітності (4 (15,3%) проти 6 (31,6%),  $p < 0,05$ ), загроза передчасних пологів 6 (24,0%) проти 9 (52,9%),  $p < 0,01$ ), прееклампсія (2 8,0%) проти 3 (17,6%),  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція та синдром затримки росту плода 4 (15,3%) проти 6 (35,3%),  $p < 0,05$ ; 1 (4,0%) проти 4 (23,5%),  $p < 0,01$ ) та гестаційна анемія (5 (20,0%) проти 8 (47,1%),  $p < 0,05$ ).

Зазначено, у вагітних II групи (отримали прегравідарну підготовку з приводу ХЕ) частіше порівняно з вагітними III групи (жінки з ХЕ без прегравідарної терапії) виявили загрозу переривання вагітності в I триместрі, з приводу чого всі обстежені перебували на стаціонарному лікуванні з проведенням ефективного комплексного лікування. Найчастіше виявлення загрози переривання вагітності в терміні до 12 тижнів у вагітних II групи, можливо, обумовлено раннім взяттям на облік вагітності в жіночій консультації та проведенням не стільки лікувальних, скільки профілактичних заходів щодо запобігання розвитку ускладнень вагітності у II і III триместрах. Слід зазначити, що проведене дослідження показало обґрунтованість профілактичного лікування не тільки до вагітності, але й у критичні терміни її розвитку – 8-12 тижнів (плацентогенез), 16-20 тижнів (органогенез), 28-32 тижні (фетальний період). Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) розвивалась у вагітних із попередніми багаточисельними внутрішньоматковими втручаннями. Частота розвитку ІЦН у вагітних II групи становила 3 (11,5%) проти 5 (26,3%) у пацієнок III групи ( $p < 0,05$ ). Хірургічна корекція проводилась у всіх випадках виявлення ІЦН, використовувалися різні модифікації накладання швів на зону внутрішнього вічка. Показано високу ефективність запропонованого алгоритму прегравідарних заходів із застосуванням профілактичних доз гестагенів (вагінальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг) та в інтервалі 20-34 тижні гестації на тлі хірургічної корекції ІЦН. До терміну своєчасних пологів пролонгували 21 (86,0%) пацієнок II групи проти 11 (64,7%) пацієнок III групи ( $p < 0,05$ ). У ці терміни вагітності жінкам, які мають в анамнезі ХЕ, проводили розгорнуте клініко-лабораторне обстеження та пре-

вентивне лікування загрози переривання вагітності, динамічний моніторинг за станом плода та коригування виявлених патологічних змін, що значно поліпшило результати вагітності.

Під час аналізу перебігу пологів виявлено, що частота передчасного розродження переважала у вагітних, які не отримували комплексної прегравідарної підготовки з приводу ХЕ, порівняно з вагітними, яким проводили відповідну терапію перед настанням гестації (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

**Методи розродження та термін гестації в жінок досліджуваних груп (абс., %)**

Показник	II група, n=25	III група, n=17
Пологи в термін	21 (86,0)*	11 (64,7)
Передчасні пологи:	4 (16,0)*	6 (35,3)
- 24-27 тижнів	-	2 (33,3)
- 28-32 тижні	1 (25,0)*	2(33,3)
- 33-36 тижнів	3 (75,0)*	2(33,3)
Пологи через природні пологові шляхи	15 (60,0)	8 (47,1)
Кесарів розтин:	10 (40,0)*	9 (52,9)*
- плановий	9 (90,0)	4 (44,4)
- ургентний	1 (10,0)	5 (55,6)

Примітка. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  – значущість відмінностей між II та III групами.

У групі вагітних із прегравідарною підготовкою термінові пологи відзначали у 21 (86,0%) жінок, тоді як у вагітних без коригувальної терапії частота настання пологів у термін не перевищувала 11 (64,7%) ( $p < 0,05$ ). Передчасні пологи у вагітних II групи спостерігали у 4 (16,0%) випадках, з них у терміні 28-32 тижні – у 1 (25,0%) випадках, у терміні 33-36 тижнів – у 3 (75,0%) випадках ( $p < 0,05$ ). Частота передчасних пологів у III групі становила 6 (35,3%) спостережень, з них по 2 (33,3%) становили пологи в терміні

24-27 тижнів, 28-32 тижні та 33-36 тижнів гестації. Усі передчасні пологи в III групі відбулись у двійнях.

Високий рівень оперативного розродження в обох групах, що спостерігали практично в половини обстежених вагітних (10 (40,0%) проти 9 (52,9%) відповідно,  $p < 0,05$ ), значно змінювався залежно від показань для операції кесарів розтин. У плановому порядку кесарів розтин виконували в 9 (90,0%) випадків вагітних II групи та в 4 (44,4%) жінок III групи ( $p < 0,05$ ). Показаннями до оперативного розродження шляхом операції кесаревого розтину, у плановому порядку, були обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, вік першовагітних (вік 30-39 років), тазове передлежання, затримка росту плода на тлі плацентарної недостатності, неспроможній рубець на матці, багатоплідність, поєднання відносних показників. Показаннями до екстреного виконання кесаревого розтину стали передчасні пологи в термін 28-32 тижні гестації, тазове передлежання, поперечне положення.

Слід зазначити, що в породіль II групи ускладнення в пологах за сукупністю зустрічалися в 3 рази рідше, ніж у пацієток III групи (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

#### Ускладнення в пологах у жінок досліджуваних груп (абс., %)

Ускладнення в пологах	II група, n=25	III група, n=17
Передчасний розрив плодових оболонок	3 (12,0)*	7 (41,2)
Безводний період понад 6 годин	2 (8,0)*	5 (29,4)
Слабкість пологової діяльності	2 (8,0)	4 (23,5)
Дистрес плода	1 (4,0)*	3 (17,6)
Тяжка прееклампсія	1 (4,0)*	3 (17,6)
Травми пологових шляхів	4 (16,0)	4 (23,5)
Патологічна крововтрата	2 (8,0)	2 (11,8)
Ручне відділення та видалення плаценти	1 (4,0)*	2 (11,8)
Післяпологовий ендометрит	-	2 (11,8)

Примітка. \*  $p < 0,05$  – значущість відмінностей між II та III групами.

Найчастішими ускладненнями пологів були: передчасний розрив плодових оболонок – 3.(12,0%) проти 7 (41,2%); тривалий безводний період – 2 (8,0%) проти 5(29,4%); слабкість пологової діяльності – 2 (8,0%) проти 4 (23,5%), дистрес плода в пологах – 1.(4,0%) проти 3 (17,6%), тяжка пре-еклампсія – 1 (4,0%) проти 3 (17,6%) ( $p<0,05$ ). Травми м'яких тканин пологових шляхів зустрічали в 1,5 рази частіше в породіль III групи порівняно з аналогічними показниками в I групі. Ускладнення протягом III та післяпологового періоду, обумовлене порушенням процесів відділення плаценти та виділення посліду, дефектом плаценти, розвитком гіпотонічної кровотечі, превалювало в породіллі без прегравідарної підготовки під час порівняння з показниками III групи. Так, ручне відділення плаценти виконували лише в 1 (4,0%) породіль II групи та 2 (11,8%) жінок III групи ( $p<0,05$ ).

На нашу думку, патологічний перебіг вагітності, пологів і раннього післяпологового періоду в породіллі без прегравідарної підготовки визначили високу частоту розвитку ендометриту – 2 (11,8%) випадки у III групі проти відсутності цього ускладнення в групі породіль II групи.

З 28 новонароджених від матерів II групи було 23 (92,0%) доношені дитини, а 5 (8,0%) – недоношених, з яких три народилися в гестаційні терміни 33-36 тижнів та дві з двійні в терміні 28-32 тижні. У III групі жінок народилося 14 (70,0%) доношених дітей, а 6 (30,0%) – недоношених, які були з двієнь: перша двійня народилася в терміні 24-27 тижнів, друга – у терміні 28-32 тижні, третя – у терміні 33-36 тижнів ( $p<0,05$ ). Порівняльний аналіз ваго-ростових параметрів новонароджених показав, що доношені та недоношені діти, народжені від жінок II групи, мали значно більшу вагу порівняно з аналогічними показниками дітей, народжених жінками III групи ( $p<0,05$ ). Оцінюючи ростові параметри дітей, народжених у термін, виявили деякі відмінності по групах –  $52,2\pm 1,0$  см у II групі проти  $48,6\pm 1,4$  см у III групі ( $p<0,05$ ). У III групі пацієток (без прегравідарної підготовки) 5 (25,0%) новонароджених, за рахунок гестаційного терміну менше 37 тижнів вагітності

та низької маси тіла при народженні, потребували штучної вентиляції легень, тоді як у II групі – лише 1 (3,6%) новонароджених ( $p<0,05$ ), (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

**Стан новонароджених від матерів досліджуваних груп (абс., %)**

Стан новонароджених	II група, n=28		III група, n=20	
	1 хвилина	5 хвилина	1 хвилина	5 хвилина
Задовільний стан	24 (85,7)	26 (92,8)	13 (65,0)	15 (75,0)
Асфіксія легкого ступеня	3 (10,7)	1 (3,6)	2 (10,0)	1 (5,0)
Асфіксія середнього ступеня	1 (3,6)	1 (3,6)	4 (20,0)	3 (15,0)
Асфіксія тяжка	-	-	1 (5,0)	1 (5,0)

Примітка. \*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$  – значущість відмінностей між II та III групами.

У II групі жінок не було випадків ранньої неонатальної смертності новонароджених. У III групі жінок серед новонароджених із гестаційним терміном 24-27 тижнів протягом перших 7 діб померла одна дитина.

### **Висновки**

Розроблена та впроваджена прегравідарна підготовка довела свою клінічну ефективність: в II групі частота настання вагітності 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок),  $p<0,05$ ; кількість новонароджених дітей склала 50,9% проти 36,3%,  $p<0,05$ ; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: загроза переривання (15,3 проти 31,6%,  $p<0,05$ ), загроза передчасних пологів (24,0 проти 52,9%,  $p<0,001$ ) плацентарна дисфункція (15,3 проти 35,3%,  $p<0,05$ ), преєклампсія (8,0 проти 17,6%,  $p<0,05$ ); синдром затримки росту плода (4,0 проти 23,5%,  $p<0,05$ ), у більшості спостережень народились доношені діти (92,0 проти 70,0%,  $p<0,05$ ), у II групі новонароджених не спостерігалось випадків перинатальної смертності.



Таким чином, етіопатогенетично обґрунтована комплексна прегравідарна підготовка, в пацієнток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ, позитивно впливає на частоту настання вагітності, сприятливий перебіг гестації, пологів, післяпологового періоду, а також на стан новонароджених у цій групі пацієнток.

**Основні наукові роботи, в яких відображено результати розділу 5:**

1. Гайдук АД. Ефективність прегравідарної підготовки в пацієнток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриту. Український журнал «Здоров'я жінки». 2022;4(161):8-14. DOI: 10.15574/HW.2022.161.8

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

При аналізі публікацій за темою дослідження з'ясовано, що актуальність обраної теми зумовлена зростанням кількості невдалих спроб ДРТ на тлі хронічного ендометриту, а відсутність науково-обґрунтованої системи ведення жінок із безпліддям та репродуктивними невдачами, на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі хронічного ендометриту, тому всі оздоровчі заходи мають бути патогенетично обґрунтовані та розпочаті в період прекоцепції, що відповідає сучасним постулатам стратегії перинатального ризику.

Дослідження проводили в три етапи. Результати I етапу дослідження (ретроспективного), проведеного по даним амбулаторних карт 127 жінок у віці до 45 років з безпліддям та неефективними спробами ДРТ в анамнезі (I група) порівняно з КГ (50 здорових жінок без репродуктивних порушень) показали, що середній вік обстежених був достовірно ( $p < 0,05$ ) вище в I групі і склав  $35,17 \pm 0,42$  року, в КГ даний показник склав  $28,30 \pm 0,71$  років. У I групі, серед пацієнток з невдалими спробами ДРТ в ранньому репродуктивному віці перебували 72 (56,7%) жінок, в пізньому репродуктивному віці було 55 (43,3%) обстежених а у II групі ці показники склали 47 (94,0%) і 3 (6,0%) відповідно.

При вивченні репродуктивного здоров'я жінок досліджених груп нами були оцінені параметри менструального циклу, вік сексуального дебюту, паритет вагітності. Раннє менархе (11-12 років) частіше реєструвалося у пацієнток в I групі в 27,5% спостережень проти 20,0% в КГ ( $p < 0,05$ ).

У проведеному дослідженні отримані статистично значущі відмінності у віці сексуального дебюту між пацієнтками I групи –  $17,8 \pm 0,2$  років і в КГ, в якій даний показник склав  $18,9 \pm 0,3$  років ( $p < 0,05$ ). Кожна третя пацієнтка I групи (30,7%) мали двох і більше статевих партнерів, в групі контролю двох статевих партнерів мали 20,0% жінок, що не мало статистичних відмінностей.

При цьому вік настання першої вагітності у пацієнок в I групі (при виключенні жінок з первинним безпліддям) склав  $22,5 \pm 0,4$  року, вік перших пологів –  $22,8 \pm 0,7$  років, що свідчить про високу частоту завершення першої вагітності пологами і значною розповсюдженістю вторинного безпліддя. При первинному безплідді середній вік сексуального дебюту склав  $17,3 \pm 0,6$  років. Скарги на порушення репродуктивної функції пред'являли всі жінки I групи. У структурі репродуктивних порушень у пацієнок I групи первинне безпліддя склало 33 (25,9%), вторинне безпліддя – 94 (74,1%). Більшість пацієнок I групи 69 (54,4%) звернулися на лікування при тривалості безпліддя 5 і більше років. Для проведення третьої спроби ДРТ звернулися 78 (61,4%) жінок, 40 (31,5%) для 4 і 9 (7,1%) для 5 спроби, при цьому всі пацієнтки з первинним безпліддям мали в анамнезі невдачі ДРТ.

Аналіз структури гінекологічної захворюваності вказував на високий рівень доброякісних і запальних захворювань органів репродуктивної системи. В останні роки вагомими розмірами придбав зріст захворюваності репродуктивної системи у жінок різних вікових груп [21, 24, 39, 47]. Найчастіше на перенесені запальні захворювання придатків матки вказували пацієнтки I групи – 60 (47,2%), запальні захворювання ендометрію в 53 (41,7%), Частота розвитку гострого ендометриту серед пацієнок I групи склала 8 (6,3%) і була пов'язана з реалізацією інфекційного процесу після абортів. Доброякісні захворювання шийки матки по розповсюдженості перевершували запальні захворювання геніталій за винятком показника в КГ. Переважання їх частоти зазначалося у пацієнок I групи – 72 (56,7%) що достовірно частіше ( $p < 0,01$ ) в порівнянні з КГ – 18 (36,0%). Всім пацієнткам I групи було проведено медикаментозне лікування (етіотропна терапія з подальшим відновленням нормального мікробіоценозу піхви) і різні варіанти хірургічного деструктивного втручання на шийку матки.

Для проведення оцінки факторів ризику розвитку ХЕ у пацієнок I групи був проведений багатofакторний аналіз з визначенням відносного

ризикі і сили зв'язку. Найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах з'явилися гострий післяабортний ендометрит  $BP=1,439$ ,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був обумовлений ускладненнями апендектомії –  $BP=1,430$ ,  $p=0,084$ . У той же час значущого впливу запальних захворювань придатків матки на реалізацію ХЕ нами не виявлено –  $BP=45,132$ , ДІ (6,151-331,167),  $p=0,001$ . Частота ПСШ, дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту відрізняла анамнез всіх пацієнток І групи. В І групі ПСШ відзначені у 86 (67,7%), БВ – 36 (28,4%) ( $p_{1,2}<0,05$ ), що було достовірно частіше порівняно з жінками КГ: ПСШ – 8 (16,0%), БВ – 9 (18,0%) випадків. Показники довірчих інтервалів і виявлена сила зв'язку дозволили нам припустити відсутність впливу даних мікробних агентів на реалізацію ХЕ, що підтверджує думку ряду дослідників про перебільшення ролі інфекційних чинників в патогенезі хронічного запалення в слизовій матці [115, 117, 121, 122].

Вивчення репродуктивного анамнезу у жінок досліджених груп показало високий паритет вагітностей серед пацієнток І групи з вторинним безпліддям. Середня кількість вагітностей на 1 пацієнтку в І групі склало  $1,6\pm 0,02$ , в КГ –  $0,3\pm 0,01$  ( $p_{1,2}<0,001$ ). Нами не було отримано достовірних відмінностей кількості пологів у жінок І групи, і відносний ризик впливу на розвиток ХЕ виявився низьким  $BP=1,735$ , ( ДІ= 0,962-3,130),  $p=0,089$ .

Аналіз репродуктивного анамнезу, сполученого з внутрішньоматковими втручаннями, у обстеженого контингенту виглядає таким чином: у жінок І групи частота артифіціальних абортів виявилася такою: одноразове штучне переривання вагітності фігурувало у 19 (15%), дворазове – у 20 (15,7%), численні – у 10 (7,8%) ( $p_{1,2}<0,05$ ), самовільний аборт склав – 29 випадків (22,8%), а вагітність що припинила свій розвиток -37 випадків (29,1%).

При вивченні репродуктивної поведінки і невдач вагітності в досліджених групах нами визначені фактори ризику, що сприяють розвитку ХЕ. При визначенні факторів ризику ХЕ у жінок І групи нами отримані наступні

результати: передчасні пологи в анамнезі мають  $VP=1,44$ ,  $p<0,039$ . Найбільш значущі ризики відзначені при повторних абортах –  $VP=1,503$ ,  $p<0,001$ ; при самовільному викидні –  $VP=1,572$ ,  $p<0,001$ . Більш високий відносний ризик розвитку ХЕ спостерігався при вагітності, що не розвивається –  $VP=1,597$ ,  $p<0,001$ .

Частота хірургічного втручання на органах малого таза та черевної порожнини виявилася достовірно більшою в I групі, при цьому лапароскопії проведені в 76 (59,8%), лапаротомії – в 79 (62,2%), і у кожної п'ятої жінки 27,9% операції виконані повторно, середня кількість операцій в розрахунку на 1 пацієнтку склало  $1,2\pm 0,06$ . Слід зазначити, що частота операцій на маткових трубах переважала в I групі дослідження. Одностороння тубектомія з приводу позаматкової вагітності проведена кожній п'ятій пацієнтці – 25,4%, двостороння – кожній десятій жінці (12,7%). Видалення маткових труб з приводу сактосальпінксів проведено кожній п'ятій жінці – 25,4%, одностороннє видалення придатків зареєстровано в пацієнток в 3,9%. Частота лапароскопічних маніпуляцій на яєчниках (основним показанням до резекції яєчників було їх кістозна дегенерація) відзначена в I групі в 11,0%, в групі контролю в 2,0% виконана резекція з приводу розриву кісти жовтого тіла. Звертає на себе увагу, що у всіх групах в рівних співвідношеннях використовували лапаротомні і лапароскопічні втручання, що вказувало на недостатнє використання ендоскопічних технологій при наданні невідкладної гінекологічної допомоги. Лапароскопічний доступ виявився прерогативою у всіх пацієнток з первинним безпліддям: в 100% виконана діагностична лапароскопія. Лапаротомії проводилися частіше при повторних позаматкових вагітностях, тубооваріальних гнійних утвореннях і апендікулярних перитонітах. Найбільш значущий відносний ризик розвитку ХЕ отримано нами при проведенні тубектомії з приводу сактосальпінкса  $VP=1,503$ , ДІ (1,374-1,638),  $p=0,005$ . На наш погляд, не сама операція має значення в реалізації запального процесу, а сформований сактосальпінкс.

Таким чином, клініко-статистичний аналіз репродуктивного здоров'я жінок з повторними невдалими спробами ДРТ показали, що у цих жінок відзначається висока частота внутрішньоматкових втручань, низька частота використання альтернативних і безпечних методів переривання вагітності, відсутня система оздоровчих заходів після репродуктивних невдач. Має місце значне зростання самовільного переривання вагітності в ранні терміни і відсутність тенденції зниження передчасних пологів.

Для реалізації завдань нашого дослідження нами було проведено оцінку репродуктивного здоров'я жінок досліджених груп, аналіз факторів ризику репродуктивних невдач і розвитку ХЕ на прегравідарному етапі (І етап дослідження).

В результаті аналізу факторів ризику репродуктивних невдач і розвитку ХЕ на прегравідарному етапі (І етап дослідження) встановлено що, ризик розвитку репродуктивних невдач визначається: – відсутністю чіткої системи планування вагітності і низьким охопленням жінок сучасними методами контрацепції, що сприяє високій розповсюженості доброякісних новоутворень яєчників і ектопічної вагітності; частота позаматкової вагітності превалювала в І групі: одноразово вона спостерігалась у 35 пацієнток (27,5%), двократно – у 17 (13,4)%, трикратно – 2 (1,6%) ( $p_{1,2} < 0,001$ ); високою частотою запальних захворювань придатків матки у пацієнток І групи – 47,2%, запальних захворювань ендометрію 41,7% ( $p_{1,2} < 0,01$ ); частотою ІПСШ, дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту, в І групі ІПСШ відзначені у 67,7%, ( $p_{1,2} > 0,05$ ), в 1,5 рази частіше реєстрували БВ – 28,4%, ( $p_{1,2} < 0,05$ ); – частотою артифіціальних абортів, мимовільних викиднів, вагітності, що припинила свій розвиток є проявом ускладнення репродуктивного анамнезу (одноразове штучне переривання вагітності склало 15,0%, дворазове – у 15,7% ( $p_{1,2} < 0,05$ ), а кількість абортів в середньому на одну жінку виявилось найбільшим в І групі ( $p < 0,05$ ); високою частотою всіх видів хірургічних втручань на органах малого таза та черевної порожнини, так

само як і хірургічних гінекологічних втручань спостерігалось у жінок I групи (лапароскопії були раніше проведені у 59,8%, лапаротомії – у 62,2%, у кожній 5 жінки (25,4%) операції виконані повторно; одностороння тубектомія з приводу позаматкової вагітності проведена кожній 5 пацієнтці – 25,4%, двостороння – кожній 10 жінці (12,7%); видалення маткових труб з приводу сактосальпінксів проведено кожній 5 жінці – 25,4%.

Багатофакторний аналіз показав, що найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах є гострий післяабортний ендометрит  $BP=1,439$ ,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був зумовлений ускладненнями апендектомії –  $BP=1,430$ ,  $p=0,084$ . Аналіз репродуктивних невдач, як фактору ризику ХЕ у жінок I групи показав значущий відносний ризик: при передчасних пологах в анамнезі  $BP=1,44$ ,  $p=0,039$ , при повторних артифіціальних абортах  $BP=1,5$ ,  $p<0,001$ , СВ  $BP=1,572$ ,  $p=0,001$ . Більш високий відносний ризик розвитку ХЕ спостерігався при вагітності, що припинила свій розвиток –  $BP=1,597$ ,  $p=0,001$ .

Збереження репродуктивного здоров'я жінок – важлива медико-соціальна проблема, вирішення якої залежить від спільних зусиль державних і громадських організацій та органів охорони здоров'я, а також від відповідальності населення за своє здоров'я. Розробка і впровадження програм прегравідарного оздоровлення та планування вагітності у жінок з повторними невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту повинні мати пріоритетний напрямок в системі охорони здоров'я.

У медичній літературі останніх років продемонстровано, що при первинній терапії ЗЗОМТ у пацієток через 7 років більш ніж в 21% випадків відзначається рецидивуючий перебіг хвороби, більш ніж в 5% випадків регулярно потрібні повторні курси протизапальної терапії, 19% пацієток мають безпліддя та більше 40% страждають від тазового болю [117, 122-124]. Зростає число пацієток з хронічним ендометритом (ХЕ), хвороба часто проявляється розвитком ускладнень у вигляді порушення менструальної

функції, безпліддя, формування тазового болю, патологічних вагінальних виділень та інше. Вивчення фізіологічної ролі мікробіома – найважливіший напрямок, як в акушерстві та гінекології, так і в інших галузях медицини. На II етапі проспективного дослідження ми визначили профіль мікробіоти піхви, цервікального каналу та ендометрію при хронічному ендометриті у пацієнок з невдалими спробами ДРТ в анамнезі. Результати комплексного дослідження вагінальної мікрофлори показали, що нормобіоценоз виявляли у кожній п'ятій пацієнтки II групи (21,8%) і у більшій половині жінок КГ (75,0%),  $p < 0,05$ . Превалювання умовно-патогенної мікрофлори з вираженими персистентними характеристиками та реалізацією в БВ констатовано в половині пацієнок II групи (38,2 і 29,1%) і значно рідше в групі контролю (5,0 і 12,5%) ( $p < 0,05$ ). Епізоди кольпіту та ендоцервіциту спостерігались у пацієнок II групи достовірно частіше (52,0,  $p < 0,05$ ), ніж в групі контролю – 7,5% ( $p < 0,05$ ). У 34 (61,8%) жінок II групи з безпліддям на тлі ХЕ в анамнезі виявлена виражена лейкоцитарна реакція. Що достовірно відрізняється від аналогічних показників жінок КГ, у яких в 4 (10,0%) спостереженнях кількість лейкоцитів була до 10 в полі зору ( $p < 0,01$ ).

Культуральне дослідження виділень цервікального каналу показало, що у пацієнок II групи діагностовано зростання умовно-патогенної мікрофлори факультативно-анаеробного походження у всіх спостереженнях. З них у 10 (18,8%) пацієнок мікрофлора цервікального каналу представлена монокультурами *Streptococcus* гр.В, у 13 (23,6%) – *Enterococcus faecalis*, у 14 (25,5%) в складі асоціацій умовно-патогенних мікроорганізмів.

Дані ПЛР-тесту, при вивченні видового складу мікроорганізмів цервікального каналу, свідчать про високу частоту виявлення у пацієнок II групи з ХЕ в анамнезі, асоційованих з ППСШ, в порівнянні з результатами пацієнок КГ. Реєстрація *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* склала 15 (27,3%) та 4 (7,3%) спостережень відповідно, що не виявлялось у пацієнок КГ. Частота інфікування *Ureaplasma urealyticum* та *Mycoplasma genitalium* в церві-



кальному каналі за результатами ПЛР-тесту перевищувала рівень діагностики у жінок КГ: 18,1% та 23,6% проти 5,0% та 2,5% відповідно ( $p < 0,01$ ).

При проведенні культурального дослідження вмісту порожнини матки в 41 (74,5%) спостереженні було виявлено, що превалює персистуюча урогенітальна інфекція. Вона була представлена різними поєднаннями умовно-патогенних та патогенних збудників. З них 18 (32,6%) – комбінація різних видів умовно-патогенної мікрофлори; у 19 (19,8%) – виявлено зростання монокультур умовно-патогенних мікроорганізмів в титрах  $10^6$  -  $10^8$ . У 4 (7,3%) спостереженнях виявлено зростання монокультури, представленої *Streptococcus* гр. В, у 7 (12,7%) – *Enterococcus faecalis*. Необхідно відзначити, що в порожнині матки облигатні анаероби зустрічались тільки в складі асоціацій. При проведенні комплексного мікробіологічного дослідження вмісту порожнини матки у пацієток II групи виявлена мікрофлора бактеріального походження, тоді як у цій ж категорії пацієток при проведенні культурального аналізу в бактеріальному посіві зазначалося домінування представників умовно-патогенної мікрофлори, які в титрах перевищують  $10^6$  КУО/мл.

Аналіз ПЛР-тесту дозволив виявити у 23 (23,9%) пацієток II групи асоціації різних видів вірусів з міко- та уреоплазмами, хламідіями; відзначене значне виявлення *Chlamydia trachomatis*: у кожної 9 пацієтки – 6 (10,9%), *U. urealyticum* ( $>10^6$  КУО/мл) – у кожної 6 – 9 (16,4%), *Mycoplasma genitalium* склала 5 (23,6%) жінок з ХЕ. Інфікованість ендометрію значно відрізняється від мікробних контамінацій, виявлених в цервікальному каналі. Для всіх мікробних агентів: *C. trachomatis*, *U. urealyticum*, Herpes simplex virus I, II – відзначається тенденція зменшення контамінації ендометрія в два рази в порівнянні з інфікованістю цервікального каналу.

Таким чином, характерною особливістю вагінальної флори при ХЕ є високий рівень дисбіотичних змін, що поєднується з високими показниками обсіменіння умовно-патогенною флорою. Мікробіотиopi цервікального каналу та ендометрія при запальних процесах ендометрія характеризуються перева-

жанням облигатно-анаеробних мікроорганізмів у вигляді асоціацій з вірусною інфекцією, значно частіше, більш ніж в 2 рази, виявились в ендочервіксі в порівнянні з ендометрієм.

При подальшому дослідженні ідентифікація збудників корелювала з морфологічними ознаками запального процесу ендометрію, що, безумовно, є несприятливим фактором для настання і виношування вагітності, та вимагає проведення лікувальних заходів в цих жінок в прегравідарний період.

Застосування ультразвукового методу дослідження, доповненого доплерометрією судин матки, дає змогу неінвазивно оцінити функціональний стан ендометрію, що відображає його рецептивність [125-138].

На II етапі нашого проспективного дослідження ми визначили діагностичну цінність ультразвукового дослідження (УЗД) органів малого таза для оцінки стану ендометрію у досліджуваних жінок. Для оцінки ефективності прегравідарної підготовки дослідження проведено в перiovуляторний період у фертильних циклах.

У кожній третій обстеженій жінки II групи (38,1%,  $p_{1,2}>0,05$ ,  $p_{2,3}<0,05$ ) і III групи (38,1%,  $p_{1,2}>0,05$ ,  $p_{2,3}<0,05$ ) не виявлені критерії наявності ХЕ.

Середня товщина серединного М-ехо в перiovуляторний період у II групі становила  $9,1\pm 0,08$  мм, проти-  $7,6\pm 0,9$  мм у III групі та проти  $9,3\pm 0,1$  мм у КГ і була статистично достовірною ( $p_{1,2}<0,05$ ,  $p_{1,3}>0,05$ ,  $p_{2,3}<0,05$ ).

Серед найпоширеніших ознак ехографічного «неблагополуччя» була невідповідність ехоструктури ендометрію фазі менструального циклу, виявлена в кожній третій (29,1%) пацієнтки в II групі та у III групі (32,7%;  $p_{1,2}>0,05$ ) та не мала статистично значущих відмінностей. Така ехографічна ознака як неоднорідність М-ехо з переважанням гіперехогенних ділянок різної величини та форми мала найвищу частоту виникнення в II та III групах дослідження та становила 50,9 і 61,8% відповідно ( $p_{1,2}>0,05$ ). Наявність гіперехогенних включень у структурі ендометрію, особливо при локалізації в базальному шарі є проявом осередкового фіброзу, який неминуче виникає при ХЕ.

Більш рідкісною, але важливою діагностичною ознакою ХЕ на 5-7 добу менструального циклу і в периовуляторний період було достовірне витончення М-ехо – тонкий ендометрій відмічався в 30,9% пацієток III групи проти 16,3% в жінок II групи ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Згідно отриманих даних, в 3,6% випадків у жінок II групи та 7,2% випадків у жінок III групи ми спостерігали розширення порожнини матки, але ці відмінності були статистично недостовірні ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

У пацієток II групи нами були виявлені 1,8% випадків проти 5,4% у III групі гіперпластичні зміни в ендометрії ( $p_{1,2} > 0,05$ ).

Ми спостерігали майже однакову частоту неоднорідної структури ендометрія в обох досліджуваних групах. Поліпи ендометрію, при гіперпластичному типі ХЕ діагностовані достовірне частіше: 3,6% випадків у жінок II групи проти 9,6% випадків у жінок III групи ( $p_{1,2} < 0,05$ ).

Тонкий ендометрій спостерігався в 2 рази достовірно рідше при гіпопластичному типі ХЕ у обстежених жінок II групи (16,3%) порівняно з пацієтками III групи (30,9%)  $p_{1,2} < 0,05$ ; а вогнищева гіперплазія ендометрію – 1,8% випадків проти 5,4% ( $p_{1,2} > 0,05$ ) відповідно.

При доплерометричному дослідженні маткових артерій ми спостерігали зниження максимальної швидкості кровотоку в обох досліджуваних групах порівняно з КГ ( $p_{1,2} < 0,001$ ,  $p_{1,3} < 0,00$ ,  $p_{2,3} < 0,001$ ) у кожній другій жінки.

Статистично значущих відмінностей в обох групах дослідження не показала мінімальна швидкість кровотоку в маткових артеріях: 3,49 – 4,30 і 3,61-4,22 см/с у II та II групах проти 4,22-6,00 см/с в КГ.

Що стосується індексу резистентності, то у II групі він становив 0,83/0,80, у III групі – 0,84/0,83, а у КГ – 0,90 / 0,90 без статистично значущих відмінностей, але у пацієток з ХЕ він був на нижній межі норми.

Дані отримані нами при доплерометрії маткових артерій свідчать про зниження маткового кровотоку, а саме: IR – 0,70/0,78 і 0,70/0,69 у пацієток з ХЕ (по 25,0% пацієток в обох досліджуваних групах), RI – 2,20, 2,39 проти

2,81 в КГ відповідно ( $p_{1,3} < 0,001$ ,  $p_{2,3} < 0,001$ ), що також характеризували зниження матковогрікровотоку у жінок на ХЕ. Наше дослідження довело, що специфічність ультразвукового методу дослідження для діагностики ХЕ становила 96,6%, чутливість – 55,2%, загальна точність методу – 68,2%.

При УЗД тонкий ендометрій відмічався в 16,3% пацієток II групи проти 30,9% ( $p_{1,2} < 0,05$ ); при гіперпластичному макротипі ХЕ в обох групах переважали поліпи ендометрію, які у 2,5 рази частіше спостерігалися в пацієнток III групи – 9,6% проти 3,6% у жінок II групи ( $p_{1,2} < 0,05$ ), при гіпопластичному макротипі ХЕ тонкий ендометрій у 2 рази частіше спостерігався у III групі; у кожної 2 пацієнтки відзначалося зниження максимальної швидкості кровотоку у правій та лівій маткових артеріях порівняно з контрольною групою ( $p_{1,2} < 0,001$ ,  $p_{1,3} < 0,00$ ,  $p_{2,3} < 0,001$ ); у 25,0% пацієток у когортах II і III груп із ХЕ значення IR – 0,70/0,78 і 0,70/0,69 та PI 2,20 і 2,39 проти 2,81 відповідно ( $p_{1,3} < 0,001$ ,  $p_{2,3} < 0,001$ ) характеризували зниження маткової гемодинаміки. Специфічність методу становила 96,6%, чутливість – 55,2%, загальна точність методу – 68,2%.

Диференційований підхід до вибору комплексу високоінформативних лабораторних та інструментальних методів дослідження має базуватися на виділенні різних макро- і морфотипів хронічного ендометриту та включати УЗД органів малого таза в поєднанні з кольоровим доплерівським картуванням, гістероскопією, морфологічним дослідженням ендометрію.

Згідно з накопиченим досвідом, гістероскопія безпечна та ефективна для розпізнавання ХЕ, та використовується як дослідження першого рівня [7, 139-141]. Переваги гістероскопії для діагностики ХЕ підтверджується далеко не всіма дослідниками. Проблеми гістероскопічної інтерпретації даних пов'язані з відсутністю типових макроскопічних ознак ХЕ, з вогнищевим характером запального процесу та стертими формами захворювання [4, 142, 143]. Безперечною є думка, що в усіх випадках для верифікації діагнозу гістероскопія має закінчуватися прицільною біопсією ендометрію. При підозрі на ХЕ гістеро-

скопія важлива для виключення всього спектра внутрішньоматкової патології, але для верифікації діагнозу завжди необхідно проведення морфологічного дослідження ендометрію. Застосування офісної гістероскопії може значно розширити можливості методу та зробити його доступнішим у клінічній практиці [147, 148]. Тому на II етапі проспективного дослідження ми визначили діагностичну цінність гістероскопічного дослідження порожнини матки для оцінки стану ендометрію в жінок із невдалими спробами ДРТ в анамнезі на тлі хронічного ендометриту.

У II групі та у III групі гістероскопія була проведена майже у кожній другій пацієнтки – 28 (50,9%) та 27 (49,1%) відповідно. Гістероскопічною ознакою ХЕ, була нерівномірна товщина ендометрію, яка склала у 21 (75,0%) пацієнток II групи та у 20 (74,1%) III групи, що, на наш погляд, обумовлено набряком слизової оболонки. Статистично значимих відмінностей даної ознаки в досліджених групах нами не отримано ( $p > 0,05$ ). Оцінка забарвлення слизової оболонки показала ознаку запалення – гіперемія слизової оболонки, яка зустрічалась в кожній другій пацієнтки II групи – 16 (57,1%) і III групи – 15 (55,5%) відповідно ( $p > 0,05$ ).

У кожній п'ятій жінки досліджених груп відзначено нерівномірне забарвлення слизової оболонки – 6 (21,4%) та 7 (25,9%) відповідно ( $p > 0,05$ ). Точкові крововиливи слизової оболонки зустрічалися рідше – у кожній сьомій пацієнтки II групи та у кожній десятій III групи та склали 14,3 та 11,1% ( $p > 0,05$ ) відповідно.

Таким чином, за сукупністю гістероскопічних ознак діагноз ХЕ був правомірний в 85,7% пацієнток II групи та у 85,1% пацієнток III групи, нормальна гістероскопічна картина відзначена у 14,3 та 14,9% жінок відповідно.

Гістероскопічна візуалізація порожнини матки дозволила виявити значний спектр змін слизової оболонки матки, оцінити поширеність патологічного процесу, провести видалення зміненої тканини під безпосереднім

оптичним контролем. Важливою гістероскопічною ознакою у жінок з репродуктивними невдачами при ХЕ були множинні мікрополіпи розміром менше 1 мм, які виглядали як нерівномірна товщина ендометрію. Поліпи ендометрію виявлялись у кожній третій жінки в II групі (32,1%) та у 2,2 рази рідше (14,8%) серед пацієток III групи. Проведено резектоскопічне видалення поліпів ендометрію, при подальшому гістологічному дослідженні виявлено структуру залозисто-фіброзних поліпів. Внутрішньоматкові синехії були розсічені, при виявленні атрофії слизової та осередкового фіброзування ендометрію проведена біопсія для подальшої гістологічної верифікації. Видалення ендометрію вакуум-аспірацією проведено пацієткам, у яких ми виявляли такі гістероскопічні ознаки, як нерівномірна товщина слизової оболонки, вогнищева гіперплазія ендометрію. Гістероскопічне дослідження порожнини матки дозволило нам виділити 3 варіанти макротипів ХЕ: гіперпластичний (39,3% (11) випадків у жінок II групи проти 25,9% (7) у жінок III групи ( $p < 0,05$ ); гіпопластичний (21,4% (6) та 18,5% (5) відповідно ( $p > 0,05$ ); ХЕ без ознак гіпер- і гіпоплазії (39,2% (11) серед пацієток II групи та 44,4% (15) у III групі ( $p < 0,05$ ).

При діагностиці ХЕ нами отримані такі дані про специфічність, чутливість та загальну точність гістероскопічного методу дослідження: специфічність методу склала 33,3%, чутливість – 91,1%, загальна точність методу – 89,4%.

Аналіз діагностичної значущості гістероскопії показав, що за сукупністю гістероскопічних ознак діагноз ХЕ виявився правомірним у 85,7% та у 85,1% у пацієнтів. із невдалими спробами ДРТ в анамнезі на тлі хронічного ендометриту. В цих пацієнтів переважав гіперпластичний макротип ХЕ – 39,3%. Встановлено, що гістероскопія при диференціальній діагностиці макротипів ХЕ володіє низькою специфічністю (33,3%), але високою чутливістю (91,1%) та діагностичною точністю (89,4%). Діагностична цінність методу гістероскопії виявилася вищою при гіперпластичному макротипі ХЕ,

що, в свою чергу, сприяло не тільки візуалізації патологічного процесу, але й раціональному видаленню змінених ділянок тканини.

Труднощі діагностики ХЕ пов'язані з необхідністю морфологічного підтвердження діагнозу [149, 150]. На зміну вишкрібанню порожнини матки, що вимагає госпіталізації в стаціонар, прийшов менш травматичний метод діагностики – аспіраційна біопсія ендометрію, яку можна проводити в амбулаторних умовах. При цьому діагностична точність цього дослідження відповідає 85-98% [151, 152]. Досить часто в гістологічному препараті виявляють лише одну-дві ознаки з перерахованих вище загальновизнаних критеріїв («неповна морфологічна картина ХЕ»), що викликає великі труднощі в постановці діагнозу. Для верифікації діагнозу хронічного ендометриту необхідно два та більше морфологічні критерії захворювання. У разі виявлення однієї з морфологічних ознак необхідно враховувати результати комплексного обстеження – дані анамнезу, клінічні прояви захворювання, результати мікробіологічного тестування [52, 56, 75, 154-159].

На сьогоднішній день велика увага в діагностиці ХЕ приділяється імуногістохімії. Доведено, що при визначенні ІГХ-методом наявності маркера плазматичних клітин (CD138) у пацієток з ХЕ виявлення склало 100%, у той час як при використанні світлової мікроскопії цей показник становить 68%. Внаслідок хронічного запального процесу в ендометрії відбувається порушення рецептивності ендометрію до стероїдних гормонів. Як правило, це виявляється у значному посиленні експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону (в 2 рази); при цьому експресія рецепторів прогестерону більш виражена, ніж до естрогену [23,165,166]. Тому на II етапі проспективного дослідження ми проаналізували морфологічні та імуногістохімічні особливості ендометрію у пацієток з хронічним ендометритом після невдалих спроб ДРТ. Патоморфологічне дослідження ендометрію виявило характерні ознаки хронічного запалення – наявність великої кількості плазматичних клітин у стромі ендометрію, лімфоїдних інфільтратів поблизу кровоносних судин та

вустя залоз, нерівномірно виражений фіброз стромы, склеротичні зміни стінок спіральних артерій. У всіх обстежених відзначалися дві та більше морфологічні ознаки хронічного ендометриту.

При морфологічному дослідженні завжди в ендометрії виявлялися різного ступеня виразності скупчення лімфоцитів, плазматичних клітин, макрофагів, оточених фібробластиами. Лімфогістіоцитарні запальні інфільтрати частіше розташовувалися локально навколо залоз та судин або дифузно у базальному та функціональному шарах ендометрію. У пацієток з хронічним ендометритом II групи виявлено збільшення макрофагів та моноцитів, які представлені як у залозистих структурах ендометрію, так і у стромі. При ХЕ відзначено збільшення в залозах та стромі ендометрію числа макрофагів та моноцитів –  $31,3 \pm 2,9$  проти  $2,3 \pm 0,1\%$  у контролі ( $p < 0,05$ ). У стромі ендометрію, навколо спіральних артерій та в базальних відділах, відзначалися виражені склеротичні зміни з накопиченням колагену.

Необхідно відзначити збільшення проліферативної активності клітин епітелію залоз та стромы ендометрію на 5-7-й день менструального циклу у пацієток II групи в порівнянні з аналогічними показниками фази секретії в КГ. Проліферація залозистих та стромальних клітин, виявлена на 19-21-й дні менструального циклу, супроводжувалася інтенсифікацією процесів програмованої клітинної загибелі в покривному та залозистому епітелії ендометрію, що характеризувалось структурними змінами ядер клітин – крайове стояння хроматину, появою каріорексису та каріопікнозу. Виразність цих змін була максимальною в II фазу менструального циклу, значно менше чим в I фазу менструального циклу, та визначалася на базальному рівні в КГ. У стромі ендометрію відзначалася поява судин капілярного типу, інтенсивність розвитку яких мала сильний кореляційний зв'язок зі ступенем вираженості запальних змін ( $r=0,74$ ;  $p < 0,05$ ).

Для подальшої деталізації виявлених морфологічних змін ендометрію проведено імуногістохімічне дослідження рецепторів естрогенів та прогесте-



рону (ER, PgR), вміст та співвідношення яких у поєднанні з етіологічною складовою (бактеріальна та вірусна інфекція) визначають етапність та обсяг лікувально-діагностичних заходів при проведенні передгравідарної підготовки у хворих на хронічний ендометрит. Функціональна спроможність ендометрію залежить не так від вмісту стероїдних гормонів і морфологічної структури ендометрію, як від його рецептивності, тобто кількості функціонально повноцінних рецепторів до відповідних стероїдних гормонів. Зміни експресії рецепторів естрогенів у пацієток з ХЕ характеризувались зниженням рівня експресії рецепторів естрогенів залоз та стромі при порівнянні з КГ та при порівнянні рівня експресії в I та II фазах менструального циклу. Рівень експресії рецепторів естрогенів залоз та стромі відповідав помірним значенням – H-score  $126,0 \pm 11,5$  та H-score  $138,8 \pm 9,0$  на 5-7 день менструального циклу та знижувався до 19-22 дня до H-score  $100,0 \pm 6,5$  та H-score  $103,7 \pm 7,4$  відповідно.

Визначення рецепторів прогестерону виявило переважно зниження рівня експресії в залозах як у порівнянні з показниками здорових жінок, так і у фазу секреції в порівнянні з фазою проліферації. Експресія рецепторів прогестерону характеризувалась помірним рівнем їх визначення у стромі та залозах – H-score  $133,0 \pm 16,1$  та H-score  $145,5 \pm 7,7$ , що відрізнялося від показників КГ – H-score  $147,9 \pm 10,4$  та H-score  $194,4 \pm 17,6$  відповідно. Динаміка змін вмісту рецепторів прогестерону протягом менструального циклу відзначалася лише в залозах та залишалася на одному рівні в стромі та у фазу проліферації та у фазу секреції. Так, при дослідженні рецепторів прогестерону в стромі на 5-7-й день вміст рецепторів відповідав значенням H-score  $133,0 \pm 16,1$  та на 19-22-й день – H-score  $122,0 \pm 16,1$ . Значне зниження рівня експресії рецепторів прогестерону виявлялося в залозистому компоненті ендометрію залежно від фази менструального циклу – H-score  $145,5 \pm 7,7$  у фазу проліферації проти H-score  $55,5 \pm 10,4$  у фазу секреції.

Зрозуміло, що виражене зниження кількості рецепторів прогестерону в секреторну фазу зумовлює порушення децидуалізації ендометріальних клітин.

Однак, помірно виражений рівень експресії стероїдних рецепторів, коли  $H\text{-score} > 100,0$  передбачає можливість ефективного використання в передгравідарній підготовці гормономісних препаратів.

Експресія маркера плазматичних клітин (syndecan-1 – CD138) в ендометрії була виявлена у 76,4% пацієток ( $n=42$ ) II групи і не була виявлена в жодної пацієнтки КГ ( $p < 0,05$ ).

При плануванні протоколу ДРТ у пацієток при невдалих спробах на тлі ХЕ, необхідне проведення імуноцитохімічного дослідження ендометрію, оскільки ані гормональне, ані сонографічне, ні навіть гістологічне дослідження не дають повного уявлення про патологічні процеси, що відбуваються в ендометрії.

Відсутність науково-обґрунтованої системи ведення жінок із репродуктивними невдачами на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі ХЕ. Різнострамовані імунологічні події, що розвиваються при різних варіантах ХЕ, створюють передумови для призначення терапії, що перешкоджає відторгненню ембріона як генетично чужорідного, проте терапія, спрямована на усунення імуної дисфункції ендометрія на етапі прекоцепції, потребує диференційного підходу [12, 36, 188]. Тому на III етапі нашого проспективного дослідження ми розробили, впровадили та оцінили ефективність комплексної прегравідарної підготовки в пацієток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ.

На етапі планування вагітності проведено прекоцепційну підготовку 55 жінкам репродуктивного віку з ХЕ та повторними невдалими спробами ДРТ. Ці жінки становили II (основну) групу дослідження. До III групи (порівняння) увійшло 55 жінок репродуктивного віку з ХЕ та повторними невдалими спробами ДРТ, які не застосовували розроблену нами прекоцепційну підготовку.

Після проведеної комплексної оцінки (мікробіологічної, ультразвукової, гістроскопічної, імуноморфологічної) стану ендометрія в досліджуваних

жінок II групи визначено такий обсяг лікувально-діагностичних заходів згідно розробленого алгоритму прегравідарної підготовки перед програмою ДРТ.

Відсоток настання вагітності за визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини на ембріотрансфер становив у II групі 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок) у III групі ( $p < 0,05$ ). На наступному етапі дослідження вивчено особливості перебігу періоду гестації, пологів і перинатальні результати в цих групах дослідження. У 12 тижнів вагітності діагностували по 3 випадки дихоріальної діамніотичної двійні (ДХ ДА) в обох досліджуваних групах. Протягом I триместру вагітності відбулося самовільне переривання вагітності в 1 пацієнтки II групи, що становило 3,8% випадків, та у 2 пацієнток III групи, що становило 10,5% випадків ( $p < 0,05$ ).

Виявлено, що у вагітних, які отримували прегравідарну підготовку, у II групі жінок були достовірно нижчими порівняно з жінками III групи такі ускладнення вагітності, як загроза переривання I половини вагітності 4 (15,3%) проти 6 (31,6%),  $p < 0,05$ ), загроза передчасних пологів 6 (24,0%) проти 9 (52,9%),  $p < 0,01$ ), преєклампсія (2 8,0%) проти 3 (17,6%),  $p < 0,05$ ), плацентарна дисфункція та синдром затримки росту плода 4 (15,3%) проти 6 (35,3%),  $p < 0,05$ ; 1 (4,0%) проти 4 (23,5%),  $p < 0,01$ ) та гестаційна анемія – 5 (20,0%) проти 8 (47,1%),  $p < 0,05$ .

Зазначено, у вагітних II групи (отримали прегравідарну підготовку з приводу ХЕ) частіше порівняно з вагітними III групи (жінки з ХЕ без прегравідарної терапії) виявили загрозу переривання вагітності в I триместрі, з приводу чого всі обстежені перебували на стаціонарному лікуванні з проведенням ефективного комплексного лікування. Найчастіше виявлення загрози переривання вагітності в терміні до 12 тижнів у вагітних II групи, можливо, обумовлено раннім взяттям на облік вагітності в жіночій консультації та проведенням не стільки лікувальних, скільки профілактичних заходів щодо запобігання розвитку ускладнень вагітності у II і III триместрах. Слід зазначити, що проведене дослідження показало обґрунтованість профілактичного

лікування не тільки до вагітності, але й у критичні терміни її розвитку – 8-12 тижнів (плацентогенез), 16-20 тижнів (органогенез), 28-32 тижні (фетальний період). Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) розвивалась у вагітних із попередніми багаточисельними внутрішньоматковими втручаннями. Частота розвитку ІЦН у вагітних II групи становила 3 (11,5%) проти 5 (26,3%) у пацієнток III групи ( $p < 0,05$ ). Хірургічна корекція проводилась у всіх випадках виявлення ІЦН, використовувалися різні модифікації накладання швів на зону внутрішнього вічка. Показано високу ефективність запропонованого алгоритму прегравідарних заходів із застосуванням профілактичних доз гестагенів (вагінальний мікронізований прогестерон у добовій дозі 200 мг) та в інтервалі 20-34 тижні гестації на тлі хірургічної корекції ІЦН. До терміну своєчасних пологів пролонгували 21 (86,0%) пацієнток II групи проти 11 (64,7%) пацієнток III групи ( $p < 0,05$ ). У ці терміни вагітності жінкам, які мають в анамнезі ХЕ, проводили розгорнуте клініко-лабораторне обстеження та превентивне лікування загрози переривання вагітності, динамічний моніторинг за станом плода та коригування виявлених патологічних змін, що значно поліпшило результати вагітності.

У групі вагітних із прегравідарною підготовкою термінові пологи відзначали у 21 (86,0%) жінок, тоді як у вагітних III групи, частота настання пологів у термін не перевищувала 11 (64,7%) ( $p < 0,05$ ). Передчасні пологи (ПП) у вагітних II групи спостерігали у 4 (16,0%) випадках, з них у терміні 28-32 тижні – у 1 (25,0%) випадках, у терміні 33-36 тижнів – у 3 (75,0%) випадках ( $p < 0,05$ ), а в III групі частота ПП – становила 6 (35,3%) спостережень, з них по 2 (33,3%) становили пологи в терміні 24-27 тижнів, 28-32 тижні та 33-36 тижнів гестації. Усі передчасні пологи в III групі відбулись у двійнях.

Високий рівень оперативного розродження в обох групах, що спостерігали практично в половини обстежених вагітних (10 (40,0%) проти 9 (52,9%) відповідно,  $p < 0,05$ ), значно змінювався залежно від показань для операції кесарів розтин. У плановому порядку кесарів розтин виконували в 9 (90,0%)

випадків вагітних II групи та в 4 (44,4%) жінок III групи ( $p < 0,05$ ). Показаннями до оперативного розродження шляхом операції кесаревого розтину, у плановому порядку, були обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, вік першовагітних (вік 30-39 років), тазове передлежання, затримка росту плода на тлі плацентарної недостатності, неспроможній рубець на матці, багатоплідність, поєднання відносних показників. Показаннями до екстреного виконання кесаревого розтину стали передчасні пологи в термін 28-32 тижні гестації, тазове передлежання, поперечне положення. Слід зазначити, що в породіль II групи ускладнення в пологах за сукупністю зустрічалися в 3 рази рідше, ніж у пацієнток III групи.

Найчастішими ускладненнями пологів були: передчасний розрив плодових оболонок – 3 (12,0%) проти 7 (41,2%); тривалий безводний період – 2 (8,0%) проти 5 (29,4%); слабкість пологової діяльності – 2 (8,0%) проти 4 (23,5%), дистрес плода в пологах – 1 (4,0%) проти 3 (17,6%), тяжка прееклампсія – 1 (4,0%) проти 3 (17,6%),  $p < 0,05$ . Травми м'яких тканин пологових шляхів зустрічали в 1,5 рази частіше в породіль III групи порівняно з аналогічними показниками в I групі. Ускладнення протягом III та післяпологового періоду, обумовлене порушенням процесів відділення плаценти та виділення посліду, дефектом плаценти, розвитком гіпотонічної кровотечі, превалювало в породіллі без прегравідарної підготовки під час порівняння з показниками III групи. Так, ручне відділення плаценти виконували лише в 1 (4,0%) породіль II групи та 2 (11,8%) жінок III групи ( $p < 0,05$ ).

На нашу думку, патологічний перебіг вагітності, пологів і раннього післяпологового періоду в породіллі без прегравідарної підготовки визначили високу частоту розвитку ендометриту – 2 (11,8%) випадки у III групі проти відсутності цього ускладнення в групі породіль II групи.

З 28 новонароджених від матерів II групи було 23 (92,0%) доношені дитини, а 5 (8,0%) – недоношених, з яких три народилися в гестаційні терміни 33-36 тижнів та дві з двійні в терміні 28-32 тижні. У III групі жінок народи-

лося 14 (70,0%) доношених дітей, а 6 (30,0%) – недоношених, які були з двієнь: перша двійня народилася в терміні 24-27 тижнів, друга – у терміні 28-32 тижні, третя – у терміні 33-36 тижнів ( $p < 0,05$ ). Порівняльний аналіз ваго-ростових параметрів новонароджених показав, що доношені та недоношені діти, народжені від жінок II групи, мали значно більшу вагу порівняно з аналогічними показниками дітей, народжених жінками III групи ( $p < 0,05$ ). Оцінюючи ростові параметри дітей, народжених у термін, виявили деякі відмінності по групах –  $52,2 \pm 1,0$  см у II групі проти  $48,6 \pm 1,4$  см у III групі ( $p < 0,05$ ). У III групі пацієток (без прегравідарної підготовки) 5 (25,0%) новонароджених, за рахунок гестаційного терміну менше 37 тижнів вагітності та низької маси тіла при народженні, потребували штучної вентиляції легень, тоді як у II групі – лише 1 (3,6%) новонароджених ( $p < 0,05$ ).

У II групі жінок не було випадків ранньої неонатальної смертності новонароджених. У III групі жінок серед новонароджених із гестаційним терміном 24-27 тижнів протягом перших 7 діб померла одна дитина.

Розроблена та впроваджена прегравідарна підготовка довела свою клінічну ефективність: в II групі частота настання вагітності 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок),  $p < 0,05$ ; кількість новонароджених дітей склала 50,9% проти 36,3%  $p < 0,05$ ; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як: загроза переривання (15,3 проти 31,6%,  $p < 0,05$ ), загроза передчасних пологів (24,0 проти 52,9%,  $p < 0,001$ ) плацентарна дисфункція (15,3 проти 35,3%,  $p < 0,05$ ), преєклампсія (8,0 проти 17,6%,  $p < 0,05$ ); синдром затримки росту плода (4,0 проти 23,5%,  $p < 0,05$ ), у більшості спостережень народились доношені діти (92,0 проти 70,0%,  $p < 0,05$ ), у II групі новонароджених не спостерігалось випадків перинатальної смертності.

Таким чином, комплексна прегравідарна підготовка в пацієток після невдалих спроб ДРТ на тлі ХЕ позитивно впливає на частоту настання вагітності, сприятливий перебіг гестації, пологів, післяпологового періоду, а також на стан новонароджених у цій групі пацієток і може бути рекомендована для практичної охорони здоров'я.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі науково обґрунтовано та практично вирішено актуальне завдання клінічного акушерства – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції в програмах допоміжних репродуктивних технологій у жінок з безпліддям в анамнезі на тлі хронічного ендометриту шляхом розробки та впровадження ефективної системи прегравідарних лікувально-діагностичних заходів.

1. Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що відсутність науково-обґрунтованої системи ведення жінок із безпліддям та репродуктивними невдачами, на етапі прекоцепції та в період гестації визначає несприятливий прогноз наслідків вагітності на тлі хронічного ендометриту, тому всі оздоровчі заходи мають бути патогенетично обґрунтовані та розпочаті в період прекоцепції, що відповідає сучасним постулатам стратегії перинатального ризику.

2. Клініко-статистичний аналіз особливостей анамнезу у жінок з безпліддям і невдалими спробами ДРТ показав, що ризик розвитку репродуктивних невдач визначається: достовірно високою частотою позаматкової вагітності: одноразово вона спостерігалась у 35 пацієток (27,5%), двократно – у 17 (13,4)%, трикратно – 2 (1,6% ( $p_{1,2} < 0,001$ ); запальних захворювань придатків матки – 47,2% та ендометрію 41,7% ( $p_{1,2} < 0,01$ ); інфекцій, що передаються статевим шляхом, дисбіозів і запальних захворювань нижніх відділів генітального тракту (67,7%,  $p_{1,2} > 0,05$ , в 1,5 рази частіше реєстрували БВ – 28,4%,  $p_{1,2} < 0,05$ ); всіх видів хірургічних втручань на органах малого таза та черевної порожнини (лапароскопії у 59,8%, лапаротомії – у 62,2%, при цьому у кожної п'ятої жінки -25,4% операції виконані повторно).

3. Багатофакторний аналіз показав, що найбільш значущими факторами ризику ХЕ в досліджених групах є гострий післяабортний ендометрит  $BP=1,439$ ,  $p=0,029$  і післяопераційний перитоніт, який був зумовлений ускладненнями апендектомії –  $BP=1,430$ ,  $p=0,084$ . Аналіз репродуктивних невдач

як фактору ризику ХЕ у жінок I групи показав значущий відносний ризик: при передчасних пологах в анамнезі  $BP=1,44$ ,  $p=0,039$ , при повторних артіфіціальних абортах –  $BP=1,5$ ,  $p<0,001$ , СВ  $BP=1,572$ ,  $p=0,001$ . Більш високий відносний ризик розвитку ХЕ спостерігався при вагітності, що припинила свій розвиток –  $BP=1,597$ ,  $p=0,001$ .

4. При хронічному ендометриті є високий рівень дисбіотичних змін, що поєднується з високими показниками обсіменіння умовно-патогенною флорою: нормобіоценоз – 21,8 проти 75,0%, ( $p<0,05$ ); превалювання умовно-патогенної мікрофлори з вираженими персистентними характеристиками та реалізацією в бактеріальний вагіноз (38,2 і 29,1% проти 5,0 і 12,5%,  $p<0,05$ ); кольпіт та ендocerвіцит достовірно частіше (52,0 проти 7,5%,  $p<0,05$ ); відхилення значень від нормативних показників (рН 4,5-5,0) відзначено у переважній більшості пацієток II груп з ХЕ – 78,2% проти 30,0%,  $p<0,05$ .

5. Мікробіотиопи цервікального каналу та ендометрія при запальних процесах ендометрія характеризувалася переважанням облігатно-анаеробних мікроорганізмів у вигляді асоціацій з вірусною інфекцією, значно частіше, більш ніж в 2 рази, виявились в ендocerвіксі в порівнянні з ендометрієм. При проведенні культурального дослідження вмісту порожнини матки було виявлено, що в 41 (74,5%) спостереженні превалює персистуюча урогенітальна інфекція.

6. При УЗД тонкий ендометрій відмічався в 16,3% пацієток II групи проти 30,9% ( $p_{1,2}<0,05$ ); при гіперпластичному макротипі ХЕ в обох групах переважали поліпи ендометрію, які у 2,5 рази частіше спостерігалися в пацієток III групи – 9,6 проти 3,6% у жінок II групи ( $p_{1,2}<0,05$ ), при гіпопластичному макротипі ХЕ тонкий ендометрій у 2 рази частіше спостерігався у III групі; у кожній другій пацієнтки відзначалося зниження максимальної швидкості кровотоку у правій та лівій маткових артеріях порівняно з контрольною групою ( $p_{1,2}<0,001$ ,  $p_{1,3}<0,00$ ,  $p_{2,3}<0,001$ ); у 25,0% пацієток у когортах II і III груп із ХЕ значення  $IR$  – 0,70/0,78 і 0,70/0,69 та  $PI$  2,20 і 2,39 проти 2,81 відповідно ( $p_{1,3}<0,001$ ,  $p_{2,3}<0,001$ ) характеризували зниження маткової гемодинаміки.



7. За сукупністю гістероскопічних ознак діагноз ХЕ був правомірний в 85,7% пацієток II групи та у 85,1% пацієток III групи, нормальна гістероскопічна картина відмічена у 14,3% та 14,9% жінок відповідно. При візуалізації порожнини матки виявлено варіанти макротипів: гіперпластичний, гіпопластичний, без ознак гіпер- і гіпоплазії: у II групі гіперпластичний макротип ХЕ зустрічався у 39,3% (11) проти 25,9% (7) серед пацієток III групи ( $p < 0,05$ ); гіпопластичний макротип ХЕ в досліджених групах спостерігався у 21,4% (6) та 18,5% (5) відповідно ( $p > 0,05$ ); ХЕ без ознак гіпер- та гіпоплазії становив 39,2% (11) серед пацієток II групи та 44,4% (15) у III групі ( $p < 0,05$ ). Специфічність методу склала 33,3%, чутливість – 91,1%, загальна точність методу – 89,4%.

8. Імуноморфологічне дослідження ендометрію у пацієток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій, на тлі хронічного ендометриту показує, що запальні зміни в тканинах мають чіткі морфологічні критерії, які найбільш виражені в I фазу менструального циклу – наявність плазматичних клітин, фіброз стромы, склероз стінок судин, зниження рівня рецепторів естрогенів та прогестерону у другій фазі менструального циклу, з найбільш значущими проявами – зниження рівня рецепторів прогестерону.

9. Розроблена та впроваджена прегравідарна підготовка довела свою клінічну ефективність: в II групі частота настання вагітності становила 47,2% (26 жінок) проти 34,5% (19 жінок),  $p < 0,05$ ; кількість новонароджених дітей склала 50,9 проти 36,3%  $p < 0,05$ ; достовірно менше відзначалися такі ускладнення як загроза переривання (15,3 проти 31,6%,  $p < 0,05$ ), загроза передчасних пологів (24,0 проти 52,9%,  $p < 0,001$ ) плацентарна дисфункція (15,3 проти 35,3%,  $p < 0,05$ ), преєклампсія (8,0 проти 17,6%,  $p < 0,05$ ); синдром затримки росту плода (4,0 проти 23,5%,  $p < 0,05$ ), у більшості спостережень народились доношені діти (92,0 проти 70,0%,  $p < 0,05$ ), у II групі новонароджених не спостерігалось випадків перинатальної смертності.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексна оцінка стану ендометрію при плануванні вагітності у жінок, з невдалими спробами ДРТ, на тлі хронічного ендометриту включає:

- УЗД органів малого таза;
- мікробіологічне дослідження піхви, цервікального каналу та ендометрію;
- гістероскопічне дослідження порожнини матки;
- імуноморфологічне дослідження ендометрію.

2. Після проведеної комплексної оцінки (мікробіологічної, гістероскопічної, імуноморфологічної) стану ендометрія рекомендовано такий обсяг лікувально-діагностичних заходів:

- видалення патологічних утворень ендометрія з порожнини матки при гістероскопії;

- антибактеріальна терапія (суворо за показаннями) у разі виявлення причиннозначущої флори в кількісному значенні та з урахуванням чутливості виділених мікроорганізмів; селективні нестероїдні протизапальні препарати (для перорального застосування в дозуванні 200 мг на добу протягом 5-10 діб);

- коригування метаболічних та імунологічних порушень полімерним імуномодулятором, що діє на фагоцитарну та гуморальну ланку імунітету з антиоксидантною активністю (свічки азоксимеру броміду 12 мг інтравагінально щодня протягом 10 діб);

- реабілітаційна терапія антисептиками з урахуванням обсіменіння генітального тракту патогенними інфектами;

- для відновлення та підтримання нормоценозу піхви – пробіотики по 1 вагінальному супозиторію на добу протягом 10 діб.

3. Для відновлення рецептивності та адекватної трансформації ендометрія використано індивідуалізовану гормональну терапію в циклічному режимі з урахуванням виявлених макротипів ХЕ:

- при гіперпластичному макротипі ХЕ – мікронізований прогестерон в дозуванні 400 мг на добу з 14 до 26 д.м.ц.;
- при гіпопластичному макротипі ХЕ – 17 $\beta$ -естрадіол (трансдермально в дозуванні 0,75 мг; 1,5 мг; 3 мг; 4,5 мг на добу або перорально 2 мг, 4 мг, 6 мг на добу) та мікронізований прогестерон (в дозуванні 400 мг на добу з 14 до 26 д.м.ц.);
- при ХЕ без гіпер- та гіпоплазії – 17 $\beta$ -естрадіол (трансдермально в дозуванні 1,5 мг; 3 мг на добу або перорально 2 мг, 4 мг на добу) та мікронізований прогестерон (в дозуванні 400 мг на добу з 14 до 26 д.м.ц.).

3. Критерієм ефективності гормональної терапії визнано показники серединного М-ехо 8 мм та більше в періовуляторний період із появою локусів ендометріального кровоплину для проведення ембріотрансферу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(5):530-8.
2. Zohni K, Khaled M, Itai G, Librach C. Recurrent implantation failure: a comprehensive review. *Minerva Ginecol*. 2016 Dec;68(6):653-67.
3. Martins RS, Oliani AH, Oliani DV, de Oliveira JM. Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted reproductive technology cycles. *BMC Pregn Child*. 2020;20(1):1-9.
4. Толстанова ГО. Патологія ендометрія у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією: діагностика та тактика лікування безпліддя. *Здоров'я жінки*. 2018;5:108-10.
5. Мішина КМ, Кузик ПВ, Гичка СГ. Морфологічна маніфестація синтезу глікогену в ендометрії як один із таргетних маркерів репродуктивного успіху. *Український медичний часопис*. 2020;2(136):1-4.
6. Ding HF, Li T. Relationship between endometrial thickness and pregnancy outcomes based on frozen-thawed embryo transfer cycles. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 2018;53(11):742-8.
7. Khmil SV, Chudiiovych NY. Хронічний ендометрит як один із факторів невдалих спроб імплантації ембріонів у програмах допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019;2:111-7.
8. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Jan;75(1):13-22.
9. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, Gonzalez-Monfort M, Bau D, Vilella F, De Ziegler D, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jun;218(6):602-e1.

10. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, Colafiglio G, Saliani N, Resta L, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677-84.
11. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, Santarsiero CM, Cicinelli R, Nardelli C, Ambrosini G, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *Assist Reprod Genet*. 2020 Dec;37(12):2897-2911.
12. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Jul;110(1):103-12.
13. Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: A review. *Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519-41.
14. Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? *Hum Reprod Sci*. 2016 Jan-Mar;9(1):3-8.
15. Vitale SG, Ferrari F, Ciebiera M, Zgliczyńska M, Rapisarda AMC, Vecchio GM, Pino A, et al. The role of genital tract microbiome in fertility: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(1):180. doi: 10.3390/ijms23010180.
16. Tsonis O, Gkrozou F, Paschopoulos M. Microbiome affecting reproductive outcome in ARTs. *Gynecol Obstet Hum Repro*. 2021;50(3):102036.
17. Van Hoogenhuijze NE, Mol F, Laven JSE, Groenewoud ER, Traas MAF, Janssen CAH, Teklenburg G, et al. Endometrial scratching in women with one failed IVF/ICSI cycle – outcomes of a randomised controlled trial (SCRaTCH). *Hum Reprod*. 2021;36(1):87-98.
18. Chen YG, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Women's Health*. 2016 Sep;16(1):60.

19. Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, Grynberg M, Sonigo C. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2019 Nov;36(11):2217-31.
20. Silva MR, Oliani AH, Oliani DV, de Oliveira JM. Subendometrial resistance and pulsatility index assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive technology cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019 Aug 2;17(1):62.
21. World Health Organization. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. World Health Organization, 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>
22. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020 Jan;13(4):250-6.
23. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril.* 2016;105(1):106-10.
24. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Калинина ЕА, Широкова ДВ, Полина МЛ. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. *Казанский медицинский журнал.* 2017;98(1):27-34.
25. Peigen C, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction between chronic endometritis caused endometrial microbiota disorder and endometrial immune environment change in recurrent implantation failure. *Front Immunol.* 2021 Oct;12:748447.
26. Zeng S, Liu X, Liu D, Song W. Research update for the immune microenvironment of chronic endometritis. *Reprod Immunol.* 2022;152:103637. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103637.
27. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026-30.

28. Gay C, Hamdaoui N, Pauly V, Habib RMC, Djemli A, Carmassi M, Chau C, Bretelle F. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 May;50(5):102034.
29. Li Y, Yu S, Huang C, Lian R, Chen C, Liu S, Li L. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187-96.
30. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):323-30.
31. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2015;104(4):927-31.
32. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2021;115(3):546-60.
33. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hi-rata K, Takebayashi A, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Mar 4;15(1):16.
34. Cicinelli E, Vitagliano A, Loizzi V, De Ziegler D, Fanelli M, Bettocchi S, Nardelli C, et al. Altered Gene Expression Encoding Cytokines, Growth Factors and Cell Cycle Regulators in the Endometrium of Women with Chronic Endometritis. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 8;11(3):471.
35. Cicinelli E, Vitagliano A, Kumar A, Lasmar RB, Bettocchi S, Haimovich S. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study. *Fertil Steril*. 2019;112(1):162-73.
36. Uccella S, Cromi A, Colombo G, Agosti M, Bogani G, Casarin J, Ghezzi F. Prediction of fetal base excess values at birth using an algorithm to

interpret fetal heart rate tracings: a retrospective validation. *BJOG*. 2012 Dec;119(13):1657-64.

37. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, Parkash V. The diagnostic criteria for chronic endometritis: a survey of pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Nov 1;40(6):556-62.

38. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Pinto V, Marinaccio M, Indraccolo U, De Ziegler D, Resta L. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci*. 2014 May;21(5):640-7.

39. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Obstet Gynaecol Res*. 2019 May;45(5):951-60.

40. Педаченко Н, Тухтарін Р, Аветисян І, Шемейко Т. Хронічний Хронічний ендометрит і ендометріоз: чи є взаємозв'язок? *Здоров'я суспільства*. 2021;10(3):83-91.

41. Buckley C, Fox H, Wells M. Normal endometrium and non-proliferative conditions of the endometrium. *Obstet Gyn Pathol*. 2012;5:391-422.

42. Wader JV, Jain A, Kumbhar SS, Vhawal V. Histiocytic endometritis. *Am J Case Rep*. 2013;14:329-32.

43. Darville T, O'Connell CM, Jerse AE. Chlamydial infection increases gonococcal colonization in a novel murine coinfection model. *Infect Immun*. 2011 Apr;79(4):1566-77.

44. Darville T. Pelvic inflammatory disease due to *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*: immune evasion mechanisms and pathogenic disease pathways. *Infect Dis*. 2021 Aug 16;224(2):S39-S46.

45. Корчинська ОО, Бисага НЮ. Проблема урогенітальних микст-інфекцій у жінок репродуктивного віку в сучасній гінекології. *Репродуктивна ендокринологія*. 2019;50:38-42.



46. Ravel J, Inmaculada M, Carlos S. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Mar;224(3):251-7.
47. Sklyarova V, Kyshakevych I, Volosovsky P, Sklyarov P, Kupchak I. Epidemiological features of chronic endometritis in reproductive age women with disorders of reproductive health. *Georgian Med* 2020 Jul-Aug;(304-305):27-32.
48. Sardo A, Palma F, Calagna G, Zizolfi B, Bifulco G. Chronic endometritis. In: *Genital Infections and Infertility.* 2016. p. 35-45.
49. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility *Clin Exp Reprod Med.* 2016 Dec;43(4):185-92.
50. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go D, Eijkemans R, Fauser BC, Devroey P, Broekmans FM. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6.
51. Elnashar AT, Sabry M. Chronic endometritis in in vitro fertilization failure patients. *Obstet Gynecol.* 2020;3(2):175-81.
52. Kotaro K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril.* 2018;110(3):344-50.
53. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Apr;155(2):217-20.
54. Duan H, Li X, Hao Y, Shi J, Cai H. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. *Fertil Steril.* 2022 Aug;118(2):337-346. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.026
55. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, Ragusa M, Farina M, Palumbo MA, Cianci A. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol.* 2013 May;69(5):509-17.

56. Kitaya K, Tada Y, Hayashi T, Taguchi S, Funabiki M, Nakamura Y. Comprehensive endometrial immunoglobulin subclass analysis in infertile women suffering from repeated implantation failure with or without chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2014 Oct;72(4):386-91.
57. Carlos FJ, Farahmand S. Endometrial glandular proliferation and estrogen receptor content during the normal menstrual cycle. *Contraception*. 2017;55(1):19-22.
58. Wu D, Kimura F, Zheng L, Ishida M, Niwa Y, Hirata K, Takebayashi A, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Mar 4;15(1):16.
59. Sternberg AK, Buck VU, Classen-Linke I, Leube RE. How mechanical forces change the human endometrium during the menstrual cycle in preparation for embryo implantation. *Cells*. 2021 Aug;10(8):2008.
60. Inmaculada M, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2019;18(1):40-50.
61. Citrinovitz M, Cecilia A, Strowitzki T, Germeyer A. Decreased autophagy impairs decidualization of human endometrial stromal cells: a role for ATG proteins in endometrial physiology. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3066
62. Citrinovitz ACM, Langer L, Strowitzki T, Germeyer A. Resveratrol enhances decidualization of human endometrial stromal cells. *Reproduction*. 2020 Apr;159(4):453-63.
63. Citrinovitz ACM, Hauke J, Jauckus J, Langhans CD, Schwarz K, Zorn M, Strowitzki T, et al. Glucose and fatty acid degradation during in vitro decidualization of human endometrial stromal cells. *J Assist Reprod Genet*. 2022 Dec;39(12):2689-2697. doi: 10.1007/s10815-022-02637-3.
64. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, Mitola PC, De Ziegler D, Cicinelli E. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2015;103(4):1049-52.

65. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, Pinto V, Santarsiero C, Cicinelli R, Greco P, Vitagliano A. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1541-8.
66. Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demirel A, Gurgan T, Cutting R, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014 Jan;28(1):14-38.
67. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol*. 2010 Jan;29(1):44-50.
68. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod*. 2015;30(2):323-30.
69. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;93(2):437-41.
70. Yang, Rui, Du X, Wang Y, Song X, Yang Y, Qiao J. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Jun;289(6):1363-9.
71. Kuroda K, Yamanaka A, Takamizawa S, Nakao K, Kuribayashi Y, Nakagawa K, Nojiri S, et al. Prevalence of and risk factors for chronic endometritis in patients with intrauterine disorders after hysteroscopic surgery. *Fertil Steril*. 2022;118(3):568-75. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.05.029.
72. Rui X, Li M, Gu Z, Liu H, Zeng H, Peng J. Chronic endometritis positively correlates with the aggravation of intrauterine adhesions but has limited effects on reproductive prognosis with antibiotic application. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Mar;160(3):986-92. DOI: 10.1002/ijgo.14434.
73. Hannah G, Fleischhacker D, Hecht JL. Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown. *Hum Pathol*. 2007;38(4):581-4.

74. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Gariépy G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):106-10.

75. Kotaro K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(5):410-15.

76. Шамилова АМ, Ильина ИЮ, Боровкова ЕИ, Доброхотова ЮЕ. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. *Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. Мать и дитя*. 2021;4(3):243-5.

77. Orishchak IK, Makarchuk OM, Henyk NI, Ostrovska OM, Havryliuk HM. Sonoelastography evaluation in the diagnosis of endometrial pathology combined with chronic endometritis in infertile women. *Med Life*. 2022 Mar;15(3):397-404. doi: 10.25122/jml-2021-0358

78. Song D, Feng X, Zhang Q, Xia E, Xiao Y, Xie W, Li TC. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(1):78-83.

79. Winkler B, Reumann W, Mitao M, Gallo L, Richart RM, Crum CP. Chlamydial endometritis: a histological and immunohistochemical analysis. *The Am J Surg Pathol*. 1984 Oct;8(10):771-8.

80. Crum, Christopher P., et al. Chronic endometritis: the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *American journal of obstetrics and gynecology* 147.7 (1983): 812-815.

81. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, Raz N, Ben-Tzur D, Andrisani A, Ambrosini G, Picardi N, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *Assist Reprod Genet*. 2022 Jan;39(1):219-26. DOI: 10.1007/s10815-021-02356-1

82. Kasius JC, Broekmans FJM, Sie-Go DM. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study. *Hum Reprod.* 2012;27:153-8.
83. Bashiri A, Halper KI, Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16:121.
84. Cicinelli E. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *Min Inv Gynecol.* 2005;12(6):514-8.
85. Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, Paschopoulos M. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis. *Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(9):102182.
86. Jie Y, Berga SL, Johnston-MacAnanny EB, Sidell N, Bagchi IC, Bagchi MK, Taylor RN. Endometrial stromal decidualization responds reversibly to hormone stimulation and withdrawal. *Endocrinology.* 2016 Jun;157(6):2432-46.
87. Kotaro K, Matsubayash H, Takaya Y, Nishiyama R. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5):e12719.
88. Kotaro K, Tanaka SE, Sakuraba Y, Ishikawa T. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: Trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment. *Assist Reprod Genet.* 2022;39(8):1839-48. DOI: 10.1007/s10815-022-02528-7.
89. Yasuyuki N, Takahashi H, Kuwabara Y, Takeshita T. Innate immune cells in reproduction. *Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(11):2025-36.
90. Zhang Y, Xu H, Yusheng L, Zheng S, Zhao W, Wu D, Lei L, Chen G. Confirmation of chronic endometritis in repeated implantation failure and success outcome in IVF-ET after intrauterine delivery of the combined administration of antibiotic and dexamethasone. *Am J Reprod Immunol.* 2019 Nov;82(5): e13177.

91. Cicinelli, Ettore, Matteo M, Trojano G, Mitola PC, Tinelli R, Vitagliano A, Crupano FM, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Jan;79(1):e12782.
92. Tersoglio AE, Salatino DR, Reinchisi G, Gonzalez A, Tersoglio S, Marlia C. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity? *JBRA Assist Reprod*. 2015;19(2):44-52.
93. Lewis EI, Brower M, Shamonki M. Treatment of chronic endometritis in women with implantation failure improves implantation in subsequent embryo transfers. *Fertil Steril*. 2013;100(3):S390.
94. Kasius A, Smit JG, Torrance HL. Endometrial thickness, and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(4):530-41.
95. Du J, Lu H, Yu X, Dong L, Mi L, Wang J, Zheng X, Feng K. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(12):e19111.
96. Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Ameryckx L. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2009;91:9-11.
97. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження, прийнята 18ою Генеральною асамблеєю ВМА. Гельсінкі, 1964. Available from: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text).
98. Наказ МОЗ України від 09.09.2013 № 787 «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні (із змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я від 06.03.2014 № 165)». *Збірник нормативнодирективних документів з охорони здоров'я*. 2014;5:440.
99. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.11.2013 № 1030/102 «Про удосконалення системи планування сім'ї та охорони

репродуктивного здоров'я в Україні». Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z216213#Text>

100. Багрій ММ, Діброва ВА, Попадинець ОГ, Грищук ІМ. Методики морфологічних досліджень: монографія. Вінниця: Нова книга; 2016. 238 с.

101. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. BMC Women's Health. 2016;16(1):60.

102. Мінцер ОП. Статистичні методи досліджень. Практична медицина. 2019;19(2):100-3.

103. Заболотько В, ред. Інформаційно-статистичний довідник про допоміжні репродуктивні технології в Україні. Київ: ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України»; 2021. 24 с.

104. Бочков ВВ, Плеханов АН, Цыденова ЦБ. Хронический неспецифический эндометрит: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика. Вестник Бурятского государственного университета. 2015;12:30-8.

105. Козырева ЕВ, Давидян ЛЮ, Кометова ВВ. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. Ульяновский Медико-биологический журнал. 2017;2:56-62.

106. Плясунова МП, Хлыбова СВ. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии. Вятский медицинский вестник. 2018;13:1-18.

107. Манухин ИБ, Семенцова НА, Митрофанова ЮЮ, Лившиц ЛЮ. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. Мед Совет. 2018;7:46-49.

108. Плужникова ТА, Комаров ЕК. Значение прегравидарной подготовки женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;5:55-61.

109. Akopians AL, Pisarska MD, Wang ET. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. *Semin Reprod Med.* 2015;33(4):298-304.

110. Лызикова ЮА, Зиновкин ДА. Клиническая характеристика пациенток с бесплодием и иммуногистохимическая оценка экспрессии Foxp3 и CD56 в эндометрии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2019;1:35-40.

111. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews [Электронный ресурс]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018, Issue 8. [дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

112. Карпеев СА, Тапильская НИ. Состояние микробиоты у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Акушерство и гинекология.* 2018;3-4:8-13.

113. Kamath MS, Bosteels J, D'Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, Broekmans FJ, Sunkara SK. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD012856.pub2. [Дата обращения 20 июня 2019]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

114. Постоленко ВЮ. Клініко-патогенетичні особливості порушення репродуктивної функції жінок з безпліддям та хронічним ендометритом. В: Збірка тез Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю спільно з асоціацією гінекологів-ендокринологів України «Медико-соціальні, правові проблеми репродуктивної медицини та ефективні шляхи їх подолання в умовах реформування медичної галузі України», 23 жовтня 2020 р., м. Запоріжжя. с. 59-60.

115. Кобаидзе ЕГ. Особенности влагалищной и кишечной микрофлоры у больных с хроническим эндометритом в контексте исследования клеточного иммунитета. *Вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(1):80-5.



116. Hillier S, Mrazek-Benavente J, Holmes KK. Bacterial vaginosis. In: Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. 737-68.
117. Глобальная стратегия профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и борьбы с ними. ВОЗ: Женева, 2006–2015. 70 с. Режим доступа: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475>. [Дата доступа: 10.06.2020].
118. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1-137.
119. Das B, Ronda J, Trent M. Pelvic inflammatory disease: improving awareness, prevention, and treatment. *Infect Drug Resist*. 2016;2016(9):191-7.
120. Moreno I, Codoner FM, Vilella F. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684-703.
121. Franasiak JM, Scott RT. Introduction: microbiome in human reproduction. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1341-3.
122. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One*. 2013;8(1):e53997.
123. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):223-38.
124. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the 16S rRNA gene. *Peer*. 2015;4:e1602.
125. Alonso L, Carugno J. Chronic endometritis: three-dimensional ultrasound and hysteroscopy correlation. *Journal of minimally invasive gynecology* 2020;27(5):993-4.
126. Kumar A. Hysteroscopic markers in chronic endometritis. *Min Inv Gynecol*. 2017;24(7):1069-70.

127. Kozyreva EV, Tyurina NA, Andreeva NA, Merenkova IV, Kuznetsova MA. Ultrasonic and dopplerometric characteristics of chronic endometritis of women with infertility and miscarriage. *Electron J Gen Med.* 2019;16(2):175-81.

128. Tianjie Z, He Y, Wang Y, Zhu Q, Yang J, Zhao X, Sun Y. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;203:66-71.

129. Li Z, Wang X, Guan Y, Yu X, Liu J, Zhang Z. Uterine artery blood flow and microvessel density by vaginal color Doppler ultrasonography in embryo implantation failure. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):4797-800.

130. Ozerskaya IA, Semiletova AA, Kazaryan GG. Ultrasound diagnosis of endometritis (B-mode). *Ultras Func Diagn.* 2017;6:36-52.

131. Kim A, Jung H, Choi WJ, Hong SN, Kim HY. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):360-5.

132. Said TH. Prediction of chronic endometritis using 2D and 3D transvaginal ultrasound examination in infertile women. *Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021;10(3):865-71.

133. Wei L, Xu C, Zhao Y, Zhang C. Higher Prevalence of Chronic Endometritis in Women with Cesarean Scar Defect: A Retrospective Study Using Propensity Score Matching. *Pers Med.* 2022 Dec 24;13(1):39. DOI: 10.3390/jpm13010039.

134. Derchi, Lorenzo E., et al. Ultrasound in gynecology. *European radiology* 11 (2001): 2137-2155

135. Jurkovic D. Three-dimensional ultrasound in gynecology: a critical evaluation. *Ultras Obstet Gynecol.* 2002;19(2):109-17.

136. Bourne T, Hamberger L, Hahlin M, Granberg S. Ultrasound in gynecology: endometrium. *International. Gynecol Obstet.* 1997 Feb;56(2):115-27.

137. Hansmann M, Hackelöer B-J, Staudach A. Ultrasound diagnosis in obstetrics and gynecology. New York - Berlin - Tokio: Springer Science & Business Media; 2012. 1104 p.

138. Van Den Bosch T, Verbakel JY, Valentin L, Wynants L, De Cock B, Pascual MA, Leone FPG. Typical ultrasound features of various endometrial pathologies described using International Endometrial Tumor Analysis (IETA) terminology in women with abnormal uterine bleeding. *Ultras Obstet Gynecol.* 2021;57(1):164-72.

139. Гуменецький ІЄ. Стан порожнини матки та ендометрія у жінок з невдалими спробами застосування допоміжних репродуктивних технологій. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* 2016;1:57-9.

140. Стрелко ГВ, Уланова ВВ. Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення. *Здоров'я жінки,* 2018;4:92-7.

141. Онишко ОИ, Корчинська ОО, Андращикова С, Жилтакова С, Щосерова С. Хронічний ендометрит як фактор невдачі спроб допоміжних репродуктивних технологій. *Лікарська практика.* 2019;7-8:13-21.

142. Авраменко НВ, Барковський ДЄ, Кабаченко ОВ, Грідіна ІБ. Тактика підготовки ендометрію пацієнток у програмі допоміжних репродуктивних технологій для підвищення ефективності лікування. *Acta medica Leopoliensia.* 2018;24(1):23-31.

143. Кишакевич ІТ, Коцабин НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування. *Репродуктивна ендокринологія,* 2017;2(3):24-7.

144. Авраменко НВ, Постоленко ВЮ, Авраменко НВ, Постоленко ВЮ. Можливості сучасних методів діагностики у жінок із безпліддям при хронічному ендометриті. *Буковинський медичний вісник.* 2020;24(1):3-8.

145. Рудакова ЕБ, Давыдов ПВ, Давыдов ВВ. Новые возможности диагностики внутриматочной патологии в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Лечащий врач. 2018;11:10-4.
146. Шуршалина АВ. Хронический эндометрит: современные взгляды на проблему. Consilium Medicum. 2019;6:36-9.
147. Шалина МА, Тарасова МА, Рулев ВВ. Опыт применения офисной гистероскопии без анестезии. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;58(5):137-8.
148. Луговая А. Гистероскопия в условиях бактериального вагиноза. Врач. 2018;1:58-60.
149. Аламазян ЕК, Толибова НК, Траль ТН. Нові підходи до оцінки ендометріальної дисфункції. Журнал акушерства та жіночих хвороб. 2017;66(3):8-15.
150. Кишакевич ІТ, Коцабін НВ, Радченко ВВ. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістології. Репродуктивна ендокринологія. 2017;2(34):24-7.
151. Данілюк СВ, Кірія ДН, Довга ОВ, Олінюк АЮ. Патогістологічні та імуногістохімічні особливості ендометрія при хронічному ендметриті у жінок з безпліддям. Вісник проблем біології та медицини. 2020;(4):13-7.
152. Kolmyk VA, Kutushova HF, Nasyrov RA. Гістологічні та імуногістохімічна верифікація хронічного ендометрита у пацієнток з обтяженим акушерським анамнезом. Клінічна та експериментальна морфологія. 2017;3:29-32.
153. Козирева ЮВ, Давидян ЛЮ. Імуногістохімічні особливості хронічного ендометрита при безплідді та невиношуванні вагітності. Вісник проблем біології та медицини. 2015;4:124-36.
154. Радзинский ВЕ, Петров ЮА, Полина МЛ. Хронический эндометрит: современные нюансы. Научный медицинский вестник. 2017;(5):69-74.
155. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. Mod Pathol. 2010;23(8):1136-46.

156. Kitaya K, Ishikawa T. Chronic endometritis: simple can be harder than complex? *Fertil Steril*. 2021;115(6):1443-4.
157. Kitaya K, Takeuchi T, Mizuta S, Matsubayashi H, Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil Steril*. 2018;110(3):344-50.
158. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(1):13-22.
159. Давыдова АА, Сулима АН, Рыбалка АН, Ворона ВВ. Иммуногистохимические маркеры в современной диагностике хронического эндометрита у женщин с многократными неудачами имплантации. *Крымский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2017;7(3):86-90.
160. Коган ЄА, Демура ТА, Водяний ВЯ, Шуршаліна АВ. Молекулярні та морфологічні аспекти порушень рецептивності ендометрія при хронічному ендометриті. *Архів патології*. 2012;(3):15-7.
161. Liu H, Song J, Zhang F, Li J, Kong W, Lv S, et al. A New Hysteroscopic Scoring System for Diagnosing Chronic Endometritis. *Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1127-32.
162. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Mir Hosseini V, Moradi CP. Evaluating Chronic Endometritis in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss by Hysteroscopy and Immunohistochemistry. *Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(1):116-21.
163. Wilkens J, Male V, Ghazal P, Forster T, Gibson DA, Williams ARW. Uterine NK Cells Regulate Endometrial Bleeding in Women and Are Suppressed by the Progesterone Receptor Modulator Asoprisnil. *J Immunol*. 2013;191(5):2226-35.
164. Шилов А, Мніхович М, Лучинін S, Васін І, Снігур С, Казанцева Н. Патоморфологічна та імуноморфологічна характеристика хронічного ендометриту. *Вісник нових медичних технологій [Електронне видання]*. 2018;12(4):65-70.

165. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges. *Int J Fertil Steril*. 2020;13(4):250.

166. Елініді ВН, Хромов НН, Суварова ІЮ. Діагностична інформативність плазматичних клітин гістологічними та імуногістохімічними методами при встановленні діагнозу хронічного ендометриту. *Біомедичний журнал*. 2019;20(2):349-62.

167. Skoropatskaya OA, Remneva OB, Yavorskaya SD, Levchenko IM. The preconceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2018;95(4):41-7.

168. Воронкова НМ. Лікування хронічного ендометриту на етапі прегравідарної підготовки. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2018;4(64):81.

169. Семенюк ЛМ, Воронкова НМ. Оптимізація прегравідарної підготовки ендометрія як передумова запобігання репродуктивним втратам у жінок із завмерлою вагітністю в анамнезі. *Ендокринологія*. 2017;22(4):331-5.

170. Lessey BA, Young SL. Structure, function, and evaluation of the female reproductive tract. *Reprod Endocrinol*. Elsevier: 2019;5:206-47.

171. Deryabin P, Griukova A, Nikolsky N, Borodkina A. The link between endometrial stromal cell senescence and decidualization in female fertility: the art of balance. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Apr;77(7):1357-70.

172. Wang W, Vilella F, Alama P, Moreno I, Mignardi M, Isakova A, Pan W. Single-cell transcriptomic atlas of the human endometrium during the menstrual cycle. *Nat Med*. 2020;26(10):1644-53.

173. Boomsma CM, Kamath MS, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jun 30;6(6):CD005996. DOI: 10.1002/14651858.CD005996.pub4.

174. Newman JE, Repon CP, Chambers G. Assisted reproductive technology in Australia and New Zealand 2018. Sydney: National Perinatal Epidemiology and Statistics Unit, the University of New South Wales; 2020. p. 1-83.

175. Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium. *JBRA Assist Reprod.* 2018 Jan-Mar;22(1):42-8.

176. Ma H, Cai S, Yang L, Wang L, Ding J, Li L, Li H, et al. How do pre-pregnancy endometrial macrophages contribute to pregnancy. *Reprod Immunol.* 2022 Dec;154:103736. DOI: 10.1016/j.jri.2022.103736.

177. Жук СІ, Чечуга СБ, Ночвіна ОА. Мікронізований прогестерон у комплексній прегравідарній підготовці та веденні вагітності в жінок зі звичним невиношуванням на фоні хронічного ендометриту. *Репродуктивна ендокринологія.* 2020;54:72-8.

178. Agostini F, Monti F, Andrei F, Paterlini M, Palomba S, La Sala GB. Assisted reproductive technology treatments and quality of life: a longitudinal study among subfertile women and men. *Assist Reprod Genet.* 2017;34(10):1307-15.

179. Оріщак ІК, Макарчук ОМ. Характеристика мікробіоти слизової оболонки репродуктивного тракту у пацієнок з гіперплазією ендометрія у поєднанні з хронічним ендометритом та оптимізована програма реабілітаційної терапії та преконцепційної підготовки. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання].* 2022;2(2):47-60. DOI: 10.52705/2788-6190-2022-02-1

180. Kupina AD, Petrov YA. Efficiency of sonographic research in diagnostics of chronic endometritis. *Am J Pharm Sci.* 2019;6(11):15210-3.

181. Petrov YA, Kupina AD. Hysteroscopic method for the diagnosis of chronic endometritis in women with reproductive losses. *Am J Pharm Sci.* 2020;7(5):553-7.

182. Petrov YA, Kupina AD. Impaired immunoreactivity in patients with chronic endometritis. *Am J Pharm Sci.* 2021;8(4):92-7.

183. Liu J, Liu ZA, Liu Y, Cheng L, Yan L. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in women with reproductive failures (RIF and RPL): A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:980511. DOI: 10.3389/fmed.2022.980511

184. Xiong Y, Chen Q, Chen C, Tan J, Wang Z, Gu F, Xu Y. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles. *Fertil Steril*. 2021;116(2):413-21.

185. Петров ЮА, Купина АД. Хронический эндометрит: старая проблема - новые пути решения. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;4(46):18-23.

186. Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, Hosseini VM, Choghakabodi PM. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *Minim Invasive Gynecol*. 2020 Jan;27(1):116-21.

187. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951-60.

188. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang C, Yu MY, Laird S, Li TC. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril*. 2018;109(5):832-9.

189. Гайдук АД, Романенко ТГ, Есип НВ. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд. *Здоров'я жінки*. 2020;3(149):57-63.

190. Гайдук АД. Мікробіоти піхви, каналу шийки матки та порожнини матки при хронічному ендометриті. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]*. 2021;1(3):64-71.



191. Гайдук АД, Турбаніст СВ. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2021;1(157):19-25.

192. Romanenko TH, Haiduk AD, Turbanist SV. A statistical analysis of women's reproductive health characteristics after ineffective reattempts. Wiad Lek. 2021;74(4):940-7.

193. Гайдук АД, Романенко ТГ. Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;1(158): 4-7. DOI: 10.15574/HW.2022.158.4.

194. Романенко ТГ, Гайдук АД. Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3(58):27-33. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262368>

195. Гайдук АД. Ефективність прегравідарної підготовки в пацієток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;4(161):8-14. DOI: 10.15574/HW.2022.161.8

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### Публікацій за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

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

1. Гайдук АД, Романенко ТГ, Есип НВ. Вплив хронічного ендометриту на репродуктивне здоров'я жінки: сучасний погляд. Здоров'я жінки. 2020;3(149):57-63. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

2. Гайдук АД. Мікробіоти піхви, каналу шийки матки та порожнини матки при хронічному ендометриті. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досягнень до практики [Електронне науково-практичне видання]. 2021;1(3):64-71.

3. Гайдук АД, Турбаніст СВ. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2021;1(157):19-25. *(Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).*

4. Romanenko TH, Haiduk AD, Turbanist SV. A statistical analysis of women's reproductive health characteristics after ineffective reattempts. Wiad Lek. 2021;74(4):940-7. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

5. Гайдук АД, Романенко ТГ. Ефективність гістероскопії в діагностиці хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;1(158): 4-7. DOI: 10.15574/HW.2022.158.4. *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

6. Романенко ТГ, Гайдук АД. Імуноморфологічні ознаки хронічного ендометриту у пацієток після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;3(58):27-33. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262368> *(Здобувачем проведено узагальнення та аналіз результатів дослідження, підготовка статті до друку).*

7. Гайдук АД. Ефективність прегравідарної підготовки в пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриту. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;4(161):8-14. DOI: 10.15574/HW.2022.161.8

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Гайдук А.Д. Ультразвукове дослідження органів малого таза в жінок із невдалими спробами ДРТ на тлі хронічного ендометриту. В: Матеріали Пленуму Асоціації акушерів-гінекологів України та наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії; 2022 Жовт 27-28; Київ. Київ: ГО Асоціація акушерів-гінекологів України; 2022, с. 7-8.

**Додаток Б**

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на:

- XV Міжнародному симпозиумі «Теорія та практика репродукції людини» (9-10 жовтня 2020 р., Чернівці), тема «Клініко-статистичний аналіз розповсюдження хронічного ендометриту при повторних невдалих спробах ДРТ» (доповідь);

- науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (8-9 квітня 2021 р., Тернопіль), тема «Роль хронічного ендометриту в генезі втрати вагітності» (стендова доповідь);

- Міжнародному симпозиумі «Теорія та практика репродукції людини» (28-29 травня 2021 р., Київ), тема «Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у жінок з хронічним ендометритом» (доповідь);

- XV з'їзді Асоціації акушерів-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), тема «Результати діагностичної гістероскопії у жінок із хронічним ендометритом» (доповідь);

- Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ), тема «Ефективність прегравідарної підготовки в пацієнок після невдалих спроб допоміжних репродуктивних технологій на тлі хронічного ендометриту» (доповідь, тези).